Programma e indice

Giovedì 13 ottobre 2011

17.00 - 19.15 **perCORSI AME** (replay venerdì h 8.30-10.30)

20.00 - 21.30 **Dinner Symposia**

16.45 - 18.15 **Simposi**

18.30 - 19.30 **MEET THE EXPERT** (replay domenica h 8.30-9.20)

Sabato 15 ottobre 2011

8.30 - 10.00 **Simposi**

15.00-15.00

Moderatori: Bruno Raggiunti (Atri, TE), Manila Martinelli (TS)
Relatori: M. Attard (PA), L. Guercioni (BO), M.F. Manzoni (MI), M. Valota (BG)

Giovedì 13 ottobre 2011

perCORSI AME
17.00 - 19.15

Aula 2
Alterazioni mestruali ed iperandrogenismo (con SIMeL)

Marco Caputo *U.O.C. Laboratorio Analisi, Bussolengo, Verona*
Roberto Castello *U.O.C. Medicina Generale/ Endocrinologia, AOUI, Verona*
Giuseppe Scarcella *Dermatologo, Verona*
Vincenzo Toscano *UOC Endocrinologia, Università di Roma La Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

Introduzione

Per **iperandrogenismo** si intende una situazione clinica che si caratterizza per un aumento dei livelli degli androgeni circolanti o della loro azione a livello delle strutture bersaglio, con manifestazioni quali irsutismo, acne, alopecia, disturbi del ciclo mestruale e alterazione metaboliche, quali insulino-resistenza, dislipidemia e accumulo di grasso addominale. Per **irsutismo** si intende la presenza, nella donna, di peli in sedi corporee e con caratteristiche che sono tipiche del maschio. Tale condizione viene distinta dall'**ipertricosi**, che indica invece aumento dei peli corporei in sedi e con caratteristiche proprie della donna. In entrambi i casi il problema estetico è sicuramente rilevante, ma nel caso dell'irsutismo dobbiamo sempre pensare ad una situazione patologica, che è secondaria ad un eccesso di produzione di androgeni o della loro azione, mentre l'ipertricosi può essere legata ad una variabilità individuale e dipendere essenzialmente da fattori costituzionali, genetici ed etnici. Per **virilizzazione**, invece, si intende una situazione clinica di mascolinizzazione, con regressione dei caratteri sessuali femminili, dove l'irsutismo è solo uno dei segni, che si associa a ipertrofia muscolare, regressione mammaria, alopecia frontale, iperseborrea, acne e ipertrofia clitoridea.

Il pelo. Negli esseri umani si possono distinguere tre tipi di pelo: a) **lanugo**: peluria che ricopre il feto; b) **vello**: pelo sottile, di solito non più lungo di 2 mm, scarsamente o non pigmentato, ricopre le aree cutanee apparentemente prive di peli; c) **pelo terminale**: lungo, duro, pigmentato, si trova sia in aree non dipendenti da steroidi sessuali (cuoio capelluto, ciglia e sopracciglia), sia in aree dipendenti dagli steroidi sessuali. Tipici esempi di pelo terminale si trovano a livello di ascelle, pube, torace, dorso, addome.

Disturbi del ciclo. I disturbi del ciclo mestruale si caratterizzano per **oligomenorrea** (se il flusso compare con frequenza > 28 giorni e comunque < 3 mesi), per **polimenorrea** (se il flusso compare prima dei 28 giorni) e per **amenorrea** se nella donna adulta il flusso mestruale è assente per oltre 3 mesi. Vanno considerate amenorree fisiologiche quelle della prepubertà, della gravidanza, della fase iniziale dell'allattamento e quella post-menopausale. L'amenorrea secondaria (presente nel 3% della popolazione femminile in età fertile), può dipendere da cause uterine, ovariche, ipofisarie ed ipotalamiche. Le cause uterine sono generalmente correlate a pregressi interventi endouterini non ben eseguiti, cui residuano sinechie fra le pareti endometriali, specialmente se complicati da processi infiammatori o alterazione dell'endometrio tali da impedire una sua normale proliferazione. Le cause ovariche includono l'insufficienza ovarica prematura (menopausa precoce o premature ovarian failure, POF, secondo la terminologia anglosassone), che può a sua volta essere correlata a cause genetiche, autoimmuni o da resistenza all'azione delle gonadotropine. Nell'ambito delle cause ovariche di amenorrea secondaria dobbiamo anche considerare il più grande capitolo dell'anovulazione cronica.

L'**anovulazione cronica** rappresenta la più frequente causa di amenorrea secondaria tra le donne in età riproduttiva, ma nella maggior parte dei casi si può manifestare con oligomenorrea in assenza di anomalie dell'organo effettore (utero). Questo termine implica l'esistenza di follicoli ovarici in grado di funzionare e la possibilità di indurre o di ripristinare l'ovulazione con un opportuno trattamento. L'unità ipotalamo-ipofisaria può essere intatta, ma esiste un'alterazione funzionale in grado di determinare un'anomalia della secrezione gonadotropinica (alterazione del ritmo e della pulsatilità). Nella genesi dell'anovulazione cronica rientrano tutta una serie di cause endocrine responsabili del disturbo funzionale sopra descritto, fra cui la principale è rappresentata dall'iperandrogenismo. La sindrome della policistosi ovarica (PCOS) è per definizione una situazione di anovulatorietà cronica, che nella maggior parte dei casi si accompagna a oligomenorrea, ma nelle forme più gravi e più precoci si può manifestare con amenorrea anche primaria. In una percentuale molto più bassa l'iperandrogenismo e il conseguente stato di anovulatorietà può essere secondario a Sindromi AdrenoGenitali o a sindrome di Cushing o a tumori androgeno-secernenti. Altre cause di amenorrea secondaria da anovulazione cronica, non correlabili ad ipersecrezione di androgeni o steroidi surrenalici, sono rappresentate dalla iper- e ipo-funzione tiroidea, dall'obesità patologica e dall'insufficienza surrenalica.

Irsutismo

Eccessiva crescita di pelo terminale a distribuzione maschile nelle donne. Spesso si usa tale termine per descrivere la crescita eccessiva del tipo di pelo definito come vello, la cui presenza è indipendente dagli androgeni, influenzata soprattutto da fattori ereditari o indotta da fattori iatrogeni (ad es. fenitoina, diazossido, minoxidil, ciclosporina, glucocorticoidi), squilibri metabolici (ad es. anoressia nervosa) o irritazioni cutanee. La distinzione fra ipertricosi ed irsutismo può essere agevolmente risolta da un'attenta raccolta anamnestica e da un accurato esame clinico.

L'irsutismo si osserva nel 70-80% delle donne affette da iperandrogenemia e, d'altro canto, il 70-80% delle donne con iperandrogenismo presenta irsutismo. Perciò l'irsutismo è spesso usato come criterio clinico di diagnosi di eccesso androgenico, assieme ad acne, alopecia androgenica e virilizzazione.

Valutazione clinica

Per raggiungere la diagnosi clinica di iperandrogenismo e irsutismo sono necessari un'attenta raccolta anamnestica ed un accurato esame clinico. Vanno esclusi l'uso di sostanze con effetto androgeno o di irritanti cutanei. Si deve valutare la modalità di insorgenza e di progressione dell'irsutismo, la presenza o assenza di altri indizi di iperandrogenismo. L'insorgenza in età peripuberale con progressivo graduale incremento negli anni è indicativo di PCOS o patologia benigna. È necessario indagare la storia mestruale, escludere la presen-

za di galattorrea e di disfunzioni tiroidee.

All'esame obiettivo si può considerare nella norma la presenza di pochi peli terminali visibili sul volto, attorno all'areola mammaria, sulla parte inferiore del dorso e dell'addome, mentre è indice di iperandrogenismo la presenza di peli terminali sulla parte superiore del dorso, spalle e torace. Molte donne che si lamentano di un eccesso di peli non soffrono in realtà di irsutismo.

Il metodo più diffuso di valutazione clinica nel sospetto di irsutismo è il **punteggio di Ferriman-Gallwey**. Nella versione originale si attribuiva alla crescita del pelo terminale una valutazione da 0 (assente crescita) a 4 (estesa presenza) su 11 aree corporee (labbro superiore, mento, torace, parte superiore e inferiore del dorso, addome superiore e inferiore, braccio, avambraccio, coscia, gamba). Nonostante sia il metodo più usato in clinica, sono ben note le molte limitazioni dell'uso di tale metodo. Di particolare rilevanza il fatto che si tratta di un metodo di valutazione soggettivo, con notevole variabilità interindividuale. Inoltre, non esiste ancora esplicito accordo sul valore da considerare patologico, anche in considerazione delle notevoli differenze etniche nella pilificazione corporea. In generale si considera quale cut-off un punteggio > 6.

Nel corso dell'esame obiettivo bisogna inoltre prestare attenzione alla presenza di altri segni di iperandrogenismo, quali acne e alopecia o segni di virilizzazione.

Valutazione laboratoristica

La ragione principale della valutazione laboratoristica delle donne con irsutismo e altri segni di iperandrogenismo è **escludere la presenza di neoplasie** secernenti androgeni, ovariche o, meno frequentemente, surrenaliche. In questi casi i livelli di **testosterone** sierico sono di solito molto elevati (> 200 ng/dL), ma si possono avere eccezioni che vanno riconosciute sulla base della clinica e della storia anamnestica. Nelle patologie benigne i livelli di testosterone non sono così elevati. In questi casi il calcolo del testosterone libero o del FAI è un marker più utile e sensibile. Il prelievo va eseguito in fase follicolare precoce, se il ciclo mestruale è presente.

DHEA-S: se i livelli sono nella norma, si esclude l'origine surrenalica della produzione di androgeni; se sono elevati le cause possibili sono iperplasia surrenale congenita, sindrome di Cushing, iperprolattinemia cronica. Livelli > 700 μg/dL suggeriscono fortemente la presenza di una neoplasia surrenalica secernente, indipendentemente dai livelli di testosterone.

3α-androstenediolo glucuronide: è un marker di produzione periferica di androgeni che risulta elevato in donne con irsutismo idiopatico.

Quando si richiedono dosaggi di androgeni bisogna tenere ben presente le difficoltà effettive di dosaggio che tali ormoni pongono al laboratorio e di conseguenza affidarsi a **metodi** di alta sensibilità in **laboratori** di riconosciuta affidabilità.

Trattamento

Misure cosmetiche locali

Sono necessarie in qualunque caso di irsutismo, poiché il pelo terminale non può essere revertito a vello e può quindi soltanto essere eliminato fisicamente. Nei casi di irsutismo lieve-moderato le misure cosmetiche comuni possono essere da sole sufficienti ad ottenere il controllo della crescita dei peli con buon risultato estetico. Sono disponibili svariate metodiche, dalla decolorazione, all'epilazione tradizionale a strappo, alla elettrolisi e fototermolisi laser. La scelta dipende dal grado di irsutismo, praticità personale, costo, vantaggi e svantaggi delle singole tecniche.

Nell'ambito dei trattamenti fisici per l'Epilazione, l'interesse per l'eventuale utilizzo dei Laser è andato aumentato enormemente negli ultimi anni e la rimozione laser-assistita dei peli superflui è oggi in continua evoluzione, al fine di fornire una metodica sempre più efficace. La tecnica si basa sul principio della fototermolisi selettiva: un processo di riscaldamento selettivo del follicolo pilifero, che viene irradiato in profondità attraverso la cute utilizzando specifiche lunghezze d'onda, e quindi distrutto o danneggiato con un effetto lesivo minimo o nullo sui tessuti adiacenti. All'interno del follicolo pilifero il target principale dell'**Epilazione-Laser** è la eumelanina concentrata a livello della papilla dermica e della regione dell'istmo, strutture critiche per la ricrescita del pelo. La fase del ciclo pilifero in cui i follicoli sono più vulnerabili al trattamento è la Anagen, perché è in questa fase che il pelo, metabolicamente attivo, contiene più eumelanina: questo è anche il motivo per il quale necessitano più sedute laser per ottenere un risultato soddisfacente. Per avere una fototermolisi selettiva efficace è inoltre necessario che il laser soddisfi alcuni requisiti in termini di lunghezza d'onda, durata dell'impulso laser e fluenza-energia erogata, che rappresentano i parametri fondamentali da valutare nel momento in cui si decide di utilizzare un determinato tipo di apparecchiatura laser. La **lunghezza d'onda** deve essere tale da penetrare a sufficienza nella cute per raggiungere i follicoli piliferi e, al tempo stesso, assicurare un forte assorbimento selettivo da parte dell'eumelanina, che rappresenta il principale cromoforo-bersaglio. Il pigmento assorbe lunghezze d'onda comprese tra l'ultravioletto e l'iniziale infrarosso, con un assorbimento che diminuisce all'aumentare della lunghezza d'onda. I follicoli sono localizzati mediamente ad una profondità compresa tra i 2 e i 4 mm. La lunghezza d'onda ideale per la loro distruzione deve essere compresa tra 600 – 1000 nm. Lunghezze d'onda più corte, infatti, vengono sì assorbite maggiormente dalla melanina, ma non penetrano abbastanza in profondità nel tessuto per raggiungere il bersaglio. Si ricordi inoltre che la pigmentazione della cute influisce sulla scelta della lunghezza d'onda. La **durata** dell'impulso laser deve essere inferiore al tempo di rilassamento termico del pelo (TRT: tempo necessario affinché un bersaglio riscaldato – in questo caso il pelo colpito dal laser - disperda il 50% del calore accumulato). Per creare un danno selettivo al bulbo, senza ustionare la cute, occorre scaldare il pelo senza dargli il tempo di cedere calore ai tessuti circostanti, e quindi con una durata inferiore al suo TRT. Il TRT è proporzionale al diametro del bersaglio e per peli con diametro dai 50 ai 200 micron è stimato intorno ai 2.5–100 msec. Quanto alla **fluenza** erogata, deve essere tale da superare la soglia termica del bersaglio, al fine di provocargli un danno adeguato.

Gli **effetti collaterali** comprendono eritema ed edema perifollicolare; si risolvono di solito nel giro di poche ore o qualche giorno e, di fatto, possono essere considerati come end-point del trattamento laser, in quanto dimostrano che si è creato un danno a livello del follicolo. Diverso è il discorso delle **complicanze**, che possono comprendere reazioni "allergiche" o di "intolleranza" (dovute ai prodotti lenitivi post-laser utilizzati o alla specifica lunghezza d'onda del laser), reazioni infiammatorie imponenti (in genere legate a necrosi fototermolitica massiva di peli di grosso diametro o di particolare densità), ipo e/o ipercromie dovute ad ustioni causate da un'eccessiva fluenza erogata.

Attualmente esistono in commercio diversi tipi di laser per Epilazione. Quello introdotto per primo è stato il laser al Rubino; successivamente sono comparsi quello ad Alessandrite, a Diodi e quello al NeoDimio YAG (Nd:YAG). Il **laser a Rubino**, con lunghezza d'onda di 694 nm, è caratterizzato da un assorbimento molto buono da parte della melanina; raggiunge però minori profondità rispetto agli altri sistemi laser e non può essere utilizzato nei fototipi scuri. Permette di ottenere buoni risultati, ma va usato con molta cautela, specie nelle pelli più scure. Il **laser ad Alessandrite** utilizza invece una lunghezza d'onda di 755 nm, una fluenza fino a 40 J/cm^2, una durata d'impulso dai 3 ai 40 msec e lavora con spot di diametro fino ai 18 mm alla velocità di 2 impulsi al secondo: molto veloce, quindi, ed idoneo per l'epilazione di aree ampie

come gli arti ed il tronco. Questo laser penetra più in profondità rispetto a quello al Rubino e, dosando adeguatamente le fluenze erogate, può essere utilizzato anche nei fototipi più scuri. Il **laser a Diodi** permette di ottenere risultati pressoché sovrapponibili al precedente, impiegando una lunghezza d'onda leggermente superiore, circa 800 nm. Infine, il **Laser Nd:YAG** sfrutta una lunghezza d'onda di 1064 nm. È il Laser che raggiunge la maggior profondità, e allo stesso tempo è anche il meno assorbito dalla melanina; è pertanto quello utilizzabile con maggior sicurezza nei fototipi scuri.

Trattamenti farmacologici

In generale i farmaci impiegati per questo scopo mostrano i loro effetti dopo un lungo periodo di trattamento ed alla sospensione generalmente si assiste alla ricomparsa del problema. Pertanto la **terapia** deve essere **di lunga durata**. Ne consegue che è necessario che la tossicità del farmaco sia particolarmente bassa. Lo scopo della loro assunzione è ridurre i livelli degli androgeni circolanti o bloccare l'effetto degli androgeni in periferia. I farmaci registrati per il trattamento dell'irsutismo sono molto pochi, fra questi il ciproterone acetato e l'eflornitina.

Eflornitina è un inibitore irreversibile dell'ornitina-decarbossilasi, un'enzima necessario alla crescita del pelo, la cui attività è modulata dagli androgeni. È approvata per il trattamento topico dell'irsutismo a livello del volto. Alla sospensione del trattamento, si osserva la regressione allo stato clinico antecedente. Può causare irritazione cutanea locale transitoria ed è dotata di tossicità epatica.

Anti-androgeni. Sopprimere la produzione di androgeni ovarici e surrenalici permette un limitato effetto positivo sull'irsutismo, riducendo i livelli circolanti di androgeni. I più diffusi fra questi farmaci sono gli **estroprogestinici**. La componente estrogenica degli anticoncezionali inibisce la secrezione ipofisaria di LH, che a sua volta riduce la produzione ovarica di androgeni. I progestinici, inoltre, diminuiscono la secrezione surrenalica di DHEA-S, probabilmente attraverso un feed-back negativo mediato dal recettore dei glucocorticoidi. Questi farmaci garantiscono efficace contraccezione con qualche beneficio sulla riduzione della crescita dei peli e ottengono la regolarizzazione del ciclo mestruale, problema che può essere associato all'irsutismo. La presenza della componente progestinica permette di controbilanciare il rischio cancerogeno di estrogeni puri. Sono disponibili pillole anticoncezionali contenenti ciproterone acetato o drospirenone. Il **ciproterone acetato** è un progestinico ad azione anti-androgena, inibitore competitivo del recettore del testosterone e del diidrotestosterone. È l'unico anti-androgeno approvato per l'uso in donne iperandrogeniche. La dose è di 12.5-100 mg/die. Negli anticoncezionali si trova di solito a dose minore (2 mg). Ha lunga emivita perché si accumula nel tessuto adiposo, perciò viene di solito somministrato a cicli di 10 giorni nella prima fase del ciclo in corso di terapia estrogenica associata. Effetti collaterali sono squilibri metabolici, aumento di peso, edemi, perdita della libido, alterazioni d'umore, cefalea. Possibile tossicità epatica ad alte dosi.

Spironolattone: è spesso usato per l'irsutismo benché non abbia specifica indicazione d'uso. È un inibitore competitivo del recettore degli androgeni a livello del follicolo pilifero, ha azione anti-aldosteronica e debole azione progestinica. Si usa alla dose di 100 mg/die. Effetti collaterali possibili sono sanguinamenti vaginali irregolari, poliuria ed astenia. Come tutti gli anti-androgeni, può causare femminilizzazione di feti di sesso maschile e perciò viene associato ad anticoncezionali orali per evitare gravidanze, ottenendo anche un effetto positivo sul controllo dei sanguinamenti vaginali anomali.

Flutamide: è un anti-androgeno non steroideo antagonista competitivo del legame degli androgeni al loro recettore. È un anti-androgeno puro, poiché agisce solo sul recettore degli androgeni e non ha un effetto di inibizione sulla secrezione delle gonadotropine, come il ciproterone acetato. Si usa alla dose di 125-250 mg/die associata ad una pillola anticoncezionale. Gli effetti collaterali sono modesti e comprendono pelle secca e aumento dell'appetito. È documentata inoltre la possibilità, rara ma grave, di epatite anche a distanza di mesi dall'inizio della terapia, cosa che ne limita l'uso ai casi in cui altre terapie abbiano fallito e impone un attento controllo della funzionalità epatica durante l'uso.

Inibitori della 5α-reduttasi quali la **finasteride**, inizialmente usati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica, hanno dimostrato una certa efficacia nel ridurre il punteggio di Ferriman-Gallwey. L'efficacia è simile a quella di spironolattone e flutamide.

Bibliografia

- Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997, 349: 191-5.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000, 21: 347-62.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. Am J Obst Gynecol 1981, 140: 815-30.
- Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. Amer J Clin Dermatol 2002, 3: 571-8.
- Rebora A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 2004, 50: 777-9.
- Marshburn PB, Carr BR. Hirsutism and virilization. A systematic approach to benign and potentially serious causes. Postgrad Med 1995, 7: 99-102, 105-6.
- Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006, 20: 167-76.
- Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006, 20: 221-34.
- Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 89-94.
- Moghetti P, Castello R, Magnani CM, et al. Clinical and hormonal effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1994, 79: 1115-21.
- Anderson R., Parrish J. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983, 220: 534-6.
- Dierickx CC, Campos VB, Lin DT, Farinelli WA, Anderson RR. Influence of hair growth cycle on efficacy of laser hair removal. Laser Surg Med 1999, S11: 84.
- Kilmer SL. Validation of a radically new technology for permanent hair reduction. Laser Surg Med 2005, S17: 284.

TAKE-HOME MESSAGES

Vincenzo Toscano
Endocrinologia, Ospedale S. Andrea, Università degli Studi "Sapienza", Roma

Aula 3
Curare l'osteoporosi: sapere e saper fare

Algoritmi per il rischio di frattura

Michele Zini
Unità Operativa di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

La densità minerale ossea (**BMD**) misurata tramite mineralometria con metodica DEXA è il miglior singolo predittore di frattura. In questo senso è possibile leggere la BMD come fattore di rischio per lo sviluppo di frattura. Ciò è solidamente dimostrato da numerosi studi di adeguata qualità metodologica. La performance della BMD nello stabilire il rischio di frattura è buona, ma è noto che non sempre pazienti con BMD francamente patologiche vanno incontro a fratture da fragilità, mentre eventi clinici importanti, come ad esempio crolli vertebrali, possono verificarsi in soggetti con BMD relativamente conservate. Ciò indica che la BMD non è sufficiente per stabilire con buona accuratezza il rischio di frattura, e che il dato BMD da solo non consente di prendere la decisione di iniziare un trattamento farmacologico per osteoporosi.

È la valutazione integrata e bilanciata di BMD + profilo individuale di rischio specifico che aiuta a compiere la scelta appropriata: all'aumentare del profilo di rischio, la terapia farmacologica sarà proposta per densità ossee meno compromesse. Ciò equivale a dire che, a parità di valore densitometrico, la propensione ad istituire il trattamento aumenta in proporzione all'aumento del rischio di frattura osteoporotica.

Considerando una pregressa frattura da fragilità come il più forte elemento di rischio per nuove frattura, è chiaro che il trattamento di prevenzione secondaria trova indicazione quasi a prescindere dai valori densitometrici.

L'algoritmo **FRAX**[1] è stato sviluppato presso il World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, e consente di calcolare la probabilità a 10 anni di sviluppare una frattura di anca e una qualunque frattura osteoporotica (anca, vertebre, avambraccio, omero). Per fornire queste stime, esso prende in considerazione la densità ossea del collo femorale e i fattori di rischio. È applicabile solo ai pazienti che non hanno mai eseguito terapie farmacologiche per osteoporosi. Sul piano normativo, in Italia la rimborsabilità SSN dei farmaci per osteoporosi è al momento regolata dalla nota AIFA 79, alla quale si rimanda per i dettagli.

Sul piano scientifico, le indicazioni al trattamento medico per osteoporosi sono più ampie di quelle riportate nella nota AIFA (ciò significa che una quota di pazienti ha necessità di trattamento farmacologico per osteoporosi, ma questo non può essere prescritto a carico SSN); queste indicazioni sono state recentemente riviste nella linea-guida della NOF-National Osteoporosis Foundation[2] che prende in considerazione anche l'algoritmo FRAX.

Secondo la NOF il trattamento per osteoporosi è indicato:

- in prevenzione secondaria:
  - in pazienti con pregressa frattura femorale o vertebrale da fragilità;
  - in pazienti con pregressa frattura da fragilità in qualunque sede, associata ad osteopenia;
- in prevenzione primaria:
  - T-score < -2.5 DS (anca, collo femorale o vertebre);
  - T-score compreso fra -1 e -2.5 DS (anca, collo femorale o vertebre) con alto profilo di rischio per frattura;
  - T-score vertebrale < - 2.0 DS, o < -1.5 DS in presenza di fattori di rischio;
  - T-score compreso fra -1 e -2.5 DS (anca, collo femorale o vertebre) associato a rischio di frattura a 10 anni calcolato con l'algoritmo FRAX ≥ 3% al collo femorale o ≥ 20% per tutte le fratture osteoporotiche.

È evidente che questi criteri non sostituiscono, ma anzi necessariamente richiedono, la valutazione completa del paziente, e che quindi come sempre rimane un margine di soggettività nell'applicazione pratica di queste raccomandazioni. Sul piano normativo, in Italia la rimborsabilità SSN dei farmaci per osteoporosi è al momento regolata dalla nota AIFA 79. È possibile che in futuro la prescrizione dei farmaci per osteoporosi a carico SSN possa essere regolata dalla stima quantitativa del rischio di frattura nel tempo, utilizzando l'algoritmo FRAX o strumenti simili.

La scelta del farmaco

In generale, i farmaci disponibili per il trattamento dell'osteoporosi sono dotati di buona efficacia e buon profilo di tollerabilità. Mediamente, **un trattamento ben condotto è in grado di ridurre il rischio di frattura di circa la metà**. Il problema maggiore è scegliere il farmaco appropriato, visto che la base di evidenza a supporto dei singoli farmaci è di peso molto diverso.

Alendronato. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia del farmaco, che presenta anche un buon profilo di tollerabilità. Gli studi sono stati assemblati in diverse meta-analisi, che dimostrano in via finale l'efficacia dell'alendronato nel ridurre di circa la metà l'incidenza di nuove fratture nei pazienti trattati rispetto alla popolazione di controllo. Tali evidenze sono state recepite da tutte le linee-guida, che ritengono l'alendronato farmaco di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi. Il farmaco è prevalentemente utilizzato nella somministrazione settimanale a 70 mg per os. L'effetto collaterale maggiore è di tipo gastro-esofageo, che a volte costringe il paziente a sospendere il trattamento. L'ambito di utilizzo dell'alendronato è ampio: non c'è limite di età, è efficace in terapia ed in prevenzione primaria e secondaria, ed è validato e riconosciuto dal SSN anche per l'utilizzo nel maschio.

Risedronato. IL trial registrativo VERT ha dimostrato l'efficacia del bisfosfonato risedronato nella terapia dell'osteoporosi, con efficacia sulla riduzione del numero di fratture sia vertebrali che non vertebrali. L'efficacia clinica di risedronato e alendronato è paragonabile, anche se non sono disponibili studi di confronto. La tollerabilità è buona, e anche i sintomi gastroesofagei sarebbero meno frequenti rispetto ad alendronato. Per queste ragioni il risedronato rappresenta un presidio di documentata efficacia e non può essere considerato di seconda scelta rispetto all'alendronato, ma è anch'esso di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi. La posologia maggiormente utilizzata oggi è 35 mg in monosomministrazione settimanale per via orale. Una meta-analisi conferma la buona efficacia del risedronato, che viene prescritto SSN secondo la nota AIFA 79. Il costo è superiore a quello dell'alendronato.

Ibandronato. Il farmaco viene proposto in formulazione orale di 150 mg a somministrazione mensile. Il limite maggiore del farmaco è che la sua efficacia è limitata alle fratture vertebrali, senza effetti sulle fratture non vertebrali se non nelle pazienti ad alto rischio.

Zoledronato. Già utilizzato in ambito oncoematologico, generalmente alla dose di 4 mg/mese, l'acido zoledronico è stato proposto in somministrazione endovenosa annuale (5 mg) per il trattamento dell'osteoporosi. Il farmaco è risultato efficace già dopo un anno dalla prima somministrazione, e al terzo anno riduce del 70% il rischio di nuove fratture vertebrali, e del 25% il rischio di fratture non vertebrali. Il profilo di tollerabilità appare peraltro non buono, con tossicità cardiaca (fibrillazione atriale) e renale (transitoria riduzione della funzione renale nei pazienti trattati rispetto al placebo). Inoltre, nonostante nel trial registrativo Horizon non siano stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola, lo zoledronato è il principale imputato per questa complicanza, sia pure prevalentemente in patologie diverse dall'osteoporosi (mieloma multiplo, metastasi ossee).

Altri bisfosfonati. L'etidronato è efficace

sulla densità ossea, ma non sono disponibili RCT solidi sulle fratture. Il farmaco viene proposto in terapia ciclica (alternato a calcio per os), ma il suo effetto è quantitativamente limitato. Ha una discreta tollerabilità, è di basso costo ma non è registrato in Italia per l'uso nell'osteoporosi. Anche il clodronato, sia per os che per via parenterale, è stato testato nell'osteoporosi, con effetti variabili sulla densità ossea. I dati sulle fratture, che dimostrano un modesto effetto favorevole sulle fratture del clodronato 400 mg/die per os + calcio 500 mg/die vs. calcio da solo, sono scarsi e di livello qualitativo medio-basso. Il neridronato, oltre che non ammesso per la terapia dell'osteoporosi, non dispone di alcuna prova di efficacia in questa patologia, e non deve essere utilizzato. In conclusione, non ci sono dati scientifici convincenti né valide ragioni per utilizzare questi principi attivi nella terapia dell'osteoporosi, soprattutto in presenza di alternative di documentata efficacia. A dispetto di questo, questi farmaci sono ampiamente prescritti e utilizzati, anche in schemi insufficientemente o per nulla validati (es. clodronato in somministrazioni intramuscolari settimanali o quindicinali). È necessario sottolineare che queste forme di terapia sono inadeguate, e devono essere scoraggiate.

Ranelato di stronzio. Questo farmaco è stato validato negli studi SOTI e TROPOS. È in grado di ridurre il rischio relativo di fratture vertebrali del 41% a 3 anni, e anche delle fratture non vertebrali in una proporzione minore ma pur sempre statisticamente significativa (16%).La tollerabilità è buona, con effetti collaterali di entità modesta (nausea, diarrea). Viene utilizzato alla dose di 2 g/die. Il ranelato di stronzio è presidio farmacologico di validata efficacia nella terapia della osteoporosi, tenuto conto che l'effetto sulle fratture non vertebrali è di entità limitata. Il costo del farmaco è quasi doppio rispetto all'alendronato, anche se va tenuto presente che in termini assoluti la differenza è di poche decine di euro al mese. Per questa ragione il ranelato non viene generalmente prescritto come primo farmaco, e viene riservato ai casi di non risposta o intolleranza ad alendronato o risedronato. Tuttavia, può diventare farmaco di prima scelta: a) nel soggetto anziano e b) in caso di controindicazione ad alendronato e risedronato.

Teriparatide e Paratormone 1-84. Sono disponibili dati che dimostrano l'efficacia del teriparatide (PTH 1-34) e del paratormone nativo, somministrati in modo ciclico nel ridurre il numero di nuove fratture, sia vertebrali che non vertebrali. Tenuto conto che questi risultati sono stati ottenuti in pazienti in prevenzione secondaria, il farmaco trova il suo ambito di utilizzo nei casi clinicamente gravi. Il costo è elevato.

Estrogeni. Gli effetti degli estrogeni sono stati studiati in numerosissimi lavori scientifici, che hanno fornito risultati diversi (anche opposti). In sintesi, oggi sappiamo che:

- l'effetto antifratturativo degli estrogeni è dubbio e, se c'è, è molto debole. Quando l'obiettivo primario è la terapia dell'osteoporosi, il ricorso agli estrogeni non è motivato, vista la disponibilità di altri farmaci di sicura efficacia;
- l'effetto protettivo cardiovascolare, ipotizzato in base a premesse fisiopatologiche e apparentemente documentato da studi osservazionali, è stato smentito dagli RCT (l'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari potrebbe addirittura essere aumentata nelle donne in trattamento estrogenico);
- le terapie sostitutive di lunga durata sono molto probabilmente correlate con un aumento dell'incidenza di neoplasia mammaria; il rischio è sicuramente aumentato per terapie di durata > 5 e forse anche > 3 anni; fino a 1 anno di terapia il margine di sicurezza è ampio; per durate tra 1 e 3 anni la decisione è individualizzata, e la terapia deve essere condotta sempre sotto controllo mammografico.

La conclusione è che, quando l'obbiettivo primario è il trattamento dell'osteoporosi, gli estrogeni non abbiano uno spazio proprio, e che il loro attuale ambito di appropriatezza sia limitato al trattamento della sindrome climaterica che sia: a) grave (in grado di influire negativamente sulla qualità di vita) e b) resistente ad altri presidi (es. fitoestrogeni della soia).

Raloxifene. Gli effetti antifratturativi sono stati studiati nell'RCT MORE (Multiple Outcome Raloxifene Evaluation), che ha dimostrato un rilevante effetto protettivo nei confronti delle fratture vertebrali, con la capacità di ridurne il rischio a circa la metà. In relazione alle sue peculiari azioni sul recettore per gli estrogeni, il farmaco è efficace anche nel ridurre il rischio di carcinoma della mammella, mentre non è stato confermato l'effetto di riduzione degli eventi cardiovascolari, ipotizzato in base a dati preliminari dello studio MORE. Il limite maggiore del raloxifene è l'assenza di efficacia sulle fratture non vertebrali, confermato anche nell'estensione a 4 anni del MORE.

Calcio e Vitamina D. L'opinione corrente è che, da soli, calcio e/o vitamina D non rappresentino terapia sufficiente per l'osteoporosi. Il ruolo della vitamina D è importante, perché livelli ematici adeguati sono in grado di ottimizzare la risposta densitometrica ai bisfosfonati e agli altri farmaci. Di fatto, va sempre assicurata un adeguato apporto alimentare o con integrazione farmacologica di calcio e vitamina D.

In sintesi **i farmaci su cui è possibile fare affidamento sono**:

- alendronato: è il farmaco di riferimento, di prima scelta nella maggior parte delle situazioni;
- risedronato: la sua efficacia può essere ritenuta sovrapponibile a quella dell'alendronato, ed è a sua volta di prima scelta, ma, essendo di sintesi più recente, dispone di evidenza scientifica quantitativamente minore;
- ibandronato: utile quando si ritenga che la somministrazione mensile possa aumentare la compliance;
- ranelato di stronzio: si può utilizzare nei casi di intolleranza o controindicazione ad alendronato o risedronato; è raccomandato nei pazienti anziani;
- teriparatide: casi gravi e selezionati con crolli vertebrali multipli in corso di terapia con bisfosfonati si possono giovare di questo trattamento.

Leggere una MOC

Stefania Bonadonna
UOS Dipartimentale di Riabilitazione Neuromotoria ad indirizzo Oncologico, Pio Albergo Trivulzio, Milano

La densitometria ossea a doppio raggio fotonico (DEXA) misura la densità minerale ossea (BMD) areale in grammi per centimetri quadrati (g/cm^2) usando radiazioni ionizzanti con raggio fotonico a 2 diversi gradi di energia. La diversa attenuazione dei raggi che attraversano l'osso o gli altri tessuti corporei permette una misura quantitativa della BMD.

La DEXA è la tecnica di prima scelta nella valutazione della BMD. La DEXA è una tecnica rapida, da prediligersi per diversi vantaggi:

- è accurata (la misurazione della BMD è esatta);
- è precisa (riproducibile con insignificante margine di errore);
- può essere eseguita in diversi siti scheletrici;
- vengono utilizzate radiazioni a basso dosaggio e, tramite l'immagine della colonna toracica e lombare, può essere valutata la presenza di fratture vertebrali (VFA) senza bisogno di eseguire radiografia convenzionale della colonna.

I siti indagati tramite esecuzione di DEXA sono: rachide lombare (L1-L4), femore prossimale (anca, collo femorale e trocantere), avambraccio (terzo distale del radio), o in rari casi, può essere eseguita "total body".

Nella pratica clinica non vengono utilizzati i valori di BMD (intesi come g/cm^2), ma si utilizzano invece i valori di T-score (numero di deviazioni standard rispetto ad una popolazione giovane sana di riferimento) o di Z-score

(numero di deviazioni standard rispetto ad una popolazione di riferimento della stessa età), così da avere dei valori standardizzati che sono indipendenti dal tipo di densitometro DEXA utilizzato.

Nell'ambito della valutazione dell'osteoporosi l'organizzazione mondiale della Sanità (WHO) ha validato la misura della BMD tramite DEXA suddividendo 3 diverse categorie:

- NORMALE → T-score > -1
- OSTEOPENIA → -1> T-score > -2.5
- OSTEOPOROSI → T-score < -2.5

La DEXA nell'ambito dell'osteoporosi viene utilizzata:

1. per la diagnosi;
2. insieme ad altri fattori, nell'ambito dell'algoritmo per la valutazione del rischio fratturativo (FRAX);
3. per monitorare i pazienti in terapia.

Nell'esecuzione di una DEXA bisogna porre attenzione ad alcuni errori di valutazione relativi all'apparecchiatura, al software, al tecnico esecutore dell'esame, al posizionamento del paziente e ad eventuali artefatti, tramite i quali si può andare incontro a falsi negativi o a falsi positivi.

Innanzitutto è sempre obbligatorio eseguire una **calibrazione** dell'apparecchiatura, secondo le linee guida indicate dal fabbricante, solitamente una volta alla settimana. I dati del fantoccio devono essere analizzati e revisionati, per essere certi della loro esattezza. Qualora ci fossero differenze nei risultati ottenuti dalla calibrazione, l'apparecchio deve essere revisionato.

Tutte le immagini DEXA devono essere attentamente rivalutate in termini di posizionamento del paziente, scansione ed artefatti prima di fornire un valore di BMD e di T-score o Z-score. Il medico deve analizzare l'immagine DEXA con la stessa attenzione con cui si analizza una qualsiasi altra radiografia. Gli **errori** più comuni riguardano:

- posizionamento del paziente: mancata centratura della colonna vertebrale, anca in adduzione o in rotazione esterna;
- riguardo la lettura della DEXA lombare si può sbagliare nel conteggio delle vertebre, nella suddivisione spaziale della singola vertebra o nell'includere becchi osteofitosici o particolari aspetti artrosici della singola vertebra, che andrà in tal caso esclusa all'atto della lettura dell'esame; attenzione anche a sottostanti calcificazioni vasali di origine aterosclerotica, a pregresso impianto di stent o filtri in vena cava, a recente utilizzo di mezzo di contrasto per lo studio del tratto digerente e ad oggetti esterni quali piercing ombelicale, bottoni o parti metalliche del reggiseno;
- a livello dell'anca può esserci errore nel determinare le aree di maggior interesse e si possono avere artefatti di origine artritica o artrosica, che tendono a sovrastimare l'esame, come pure artefatti esterni quali monete o chiavi tenute in tasca;
- molta attenzione va posta nell'immobilità del paziente durante l'esecuzione dell'esame.

Infine ricordiamo che, se è pur vero che i trattamenti dell'osteoporosi primitiva sono mirati a riportare a valori di BMD nel range di norma, rimane comunque fondamentale individuare eventuali cause di osteoporosi secondaria, nelle quali il trattamento appare assai più complesso. La misurazione della BMD tramite DEXA, infatti, non permette in alcun modo di distinguere forme di osteoporosi primitiva da quelle secondarie; sarà quindi compito del clinico valutare correttamente il paziente in modo da potergli garantire il trattamento più completo possibile, eventualmente associando alla valutazione densitometrica quella ecografica tramite ultrasonometria ossea.

Bibliografia

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J. 2001 Jun;94(6):569-73.
2. World Health Organization: FRAX WHO fracture risk assessment Tool: available at: http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp
3. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. Eur J Radiol 2009, 71: 406-14.
4. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom 2006, 9: 4-14.

Morfometria vertebrale

Sebastiano Vottari, A Chiefari, Danuta Wolosinska, Salvatore Monti
U.O.C. di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università di Roma "Sapienza"

L'osteoporosi è una malattia metabolica dell'osso caratterizzata da una progressiva riduzione della massa ossea con conseguente elevato rischio di fratture. Il sito più frequentemente interessato dalle fratture è la colonna vertebrale dorso-lombare, seguito da femore, omero e polso.

L'International Osteoporosis Foundation (IOF) ha stimato che in Europa più del 40% delle donne di mezza età sarà interessato da una o più fratture vertebrali osteoporotiche nel corso della vita.

Le fratture vertebrali si manifestano più precocemente nel corso della vita rispetto alle altre fratture da osteoporosi; la riduzione della densità ossea, infatti, pur essendo un fenomeno ubiquitario nello scheletro, colpisce maggiormente i siti più ricchi di osso trabecolare. Le fratture vertebrali rappresentano il fattore di rischio maggiore per le successive fratture femorali; queste ultime sono responsabili del maggiore rischio di decesso, specie nei soggetti anziani, indipendentemente dal valore della massa ossea. Tuttavia, diversamente dalle altre fratture, quelle vertebrali sono spesso asintomatiche e si verificano anche in assenza di uno specifico ed efficiente evento traumatico (vengono definite infatti fratture da fragilità), il che contribuisce al problema della ritardata diagnosi e del trattamento tardivo.

La frattura vertebrale si manifesta come una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze, senza evidenza di una discontinuità dell'osso. Proprio l'assenza di una evidente rima di frattura rende difficile la loro identificazione mediante una lettura prettamente qualitativa dei radiogrammi.

Per rendere più semplice e precisa l'identificazione delle fratture vertebrali sono stati proposti, negli ultimi 20 anni, diversi metodi in grado di fornire uno strumento più o meno quantitativo di valutazione del rachide. Si parla pertanto di metodi visivi semiquantitativi e metodi morfometrici quantitativi.

I **metodi visivi semiquantitativi** prevedono che il radiologo esperto, con la semplice valutazione visiva dei radiogrammi, non si limiti ad identificare le fratture vertebrali ma assegni loro un punteggio in base al tipo e alla gravità della deformazione del corpo vertebrale. Il metodo semiquantitativo attualmente utilizzato è quello di HK Genant, che classifica le vertebre in normali, borderline, fratture lievi, fratture moderate e fratture gravi, assegnando ad ognuna di esse un punteggio che va da 0 a 3. La precisione e la riproducibilità di questo metodo è tuttavia dipendente dall'esperienza del radiologo e, comunque, rende difficile l'identificazione delle fratture di grado lieve. Talvolta infatti, la distinzione tra deformazioni borderline (grado 0.5) e fratture di grado lieve (grado 1) secondo Genant può risultare difficoltosa e dunque arbitraria. La diagnosi di queste lievi deformità è tuttavia molto importante, poiché la loro presenza identifica soggetti che hanno un rischio cinque volte maggiore di sviluppare fratture più gravi e sintomatiche.

Al fine di rendere più obiettiva e riproducibile l'identificazione delle fratture vertebrali anche di grado lieve viene utilizzata, da più di un decennio nella pratica clinica, la **morfometria vertebrale**, metodica quantitativa di misurazione delle altezze (anteriore, media e posteriore) dei corpi vertebrali dei tratti dorsale e lombare

del rachide. Si considerano fratture le riduzioni di una delle altezze del corpo vertebrale maggiori del 20% o la riduzione maggiore di 4 mm in valore assoluto. In base ai valori dei rapporti tra le altezze, la morfometria consente di classificare le deformità vertebrali in: cuneo anteriore, cuneo posteriore, biconcava e vertebra "plana". Tale valutazione quantitativa richiede comunque la presenza di un osservatore esperto: è essenziale innanzitutto identificare il segno caratteristico della frattura vertebrale, costituito dall'avvallamento della lamina limitante superiore o inferiore; l'identificazione dell'esatto livello vertebrale, a sua volta, può risultare difficoltosa (es. anomalia della transizione lombo-sacrale). Bisogna inoltre porre attenzione ad escludere dalla misurazione eventuali ernie di Schmorl, osteofiti o calcificazioni proiettantisi sulle limitanti somatiche.

Attualmente la morfometria vertebrale viene eseguita sulle immagini ottenute con apparecchio radiologico convenzionale, morfometria radiologica (MRX: *Morphometric X-ray Radiography*) oppure, più recentemente e solo in centri specializzati per la diagnosi dell'osteoporosi, su quelle ottenute con apparecchio per densitometria DXA, morfometria assorbimetrica (MXA: *Morphometric X-ray Absorptiometry*).

La valutazione morfometrica, sebbene sia attualmente il gold standard nel quantificare le fratture vertebrali da fragilità, non consente una esatta distinzione tra fratture da osteoporosi e altre condizioni patologiche congenite o acquisite (short vertebral height, M. di Sheuermann, spondiloartriti, deformità "a farfalla", localizzazioni neoplastiche, ecc). Una prima valutazione radiologica qualitativa serve quindi ad escludere, per quanto possibile radiologicamente, altre cause di deformazione vertebrale; successivamente, la misurazione delle altezze ci permette di quantificare le fratture da fragilità.

La diagnosi accurata delle fratture vertebrali da osteoporosi richiede pertanto una completa conoscenza delle deformazioni vertebrali da altre cause e dei fenomeni degenerativi che interessano il rachide, che risulta ancora fortemente legata all'esperienza dell'osservatore.

Bibliografia

- Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. Eur Radiol 2008, 18: 1484-96.
- Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. Osteoporos Int 2003, 14 Suppl 3: 43-55.
- Link TM, Guglielmi G, van Kuijk C, Adams JE. Radiologic assessment of osteoporotic vertebral fractures: diagnostic and prognostic implications. Eur Radiol 2005, 15: 1521-32.
- Diacinti D, Pisani D, et al. Vertebral morphometry by X-ray absorptiometry: which reference data for vertebral heights? Bone 2011 in press.

Valutazione della qualità dell'osso

Roberto Cesareo

Endocrinologia, Ospedale S. Maria Goretti, Latina

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da un deficit quantitativo e qualitativo del tessuto osseo associato ad aumentato rischio di fratture per traumi lievi. Questa definizione di osteoporosi include quindi anche la possibilità che deficit qualitativi ossei possano pregiudicare le proprietà meccaniche scheletriche.

Infatti la sola densità minerale non è sufficiente a determinare con esattezza le reali modifiche della resistenza dell'osso che si hanno nel corso del processo osteoporotico e dei miglioramenti attribuibili alla terapia farmacologica. Si è quindi giunti ad una migliore definizione di resistenza legandola sia alla densità sia alla "qualità" dell'osso stesso. Le proprietà elastiche dell'osso permettono di assorbire energia deformandosi reversibilmente quando sottoposto a carico e se il carico aumenta esso può deformarsi ulteriormente modificando, in modo permanente, la sua forma nel processo detto di deformazione plastica. Se il carico meccanico eccede la deformazione elastica e quella plastica l'osso si frattura. Ebbene se l'osso fosse costituito solo da componente inorganica esso non sarebbe in grado di sopportare le sollecitazioni meccaniche a cui quotidianamente è sottoposto e di convertire queste sollecitazioni in deformazioni reversibili.

Lo studio dei parametri qualitativi dell'osso si basa in particolar modo sulla valutazione della microarchitettura dell'osso, della sua analisi geometrica ed infine sull'esame del turnover e della matrice ossea.

Microarchitettura. Uno dei primi segni radiologi di osteoporosi è l'incipiente riduzione della trabecolatura orizzontale che conferisce alla vertebra l'aspetto di scatola vuota. Analisi geometriche (teorema di Eulero) pongono in risalto come la riduzione delle trabecole orizzontali espone l'osso ad un rischio fratturativo che cresce esponenzialmente con la riduzione di queste trabecole. Tra l'altro, la trasformazione di queste da piatte (plate) a cilindriche (rods) le rende meno resistenti alla pressione che su di loro viene esercitata dal carico meccanico.

Geometria. La sua conoscenza non può prescindere dalla comprensione dei seguenti parametri:

- CSMI (*cross-sectional moment of inertia*): misura come la massa è distribuita rispetto a un asse neutrale o centrale; più esso aumenta, più si incrementa la resistenza dell'osso al carico in flessione
- Z (*section modulus*): quantifica la resistenza ed è pari al CSMI diviso per la distanza tra il centro neutrale e il margine esterno del cilindro osseo; Z rappresenta una proprietà fisica della sezione ed è inversamente proporzionale al massimo carico in flessione in quella sezione; pertanto è un parametro della resistenza al carico in flessione
- *buckling ratio*: rappresenta il rapporto tra il raggio esterno e lo spessore dello strato compatto; in ingegneria quando questo rapporto supera il valore 10 si ha instabilità locale e frattura strutturale

Turnover osseo. Il processo di remodeling ha lo scopo di eliminare le aree di "minore resistenza" (microcracks), sostituendo osso vecchio danneggiato con osso nuovo competente dal punto di vista meccanico. L'effetto del turnover osseo sulla *bone quality* trabecolare è stato documentato in molti studi. A parità di BMD il rischio di frattura è 2-3 volte superiore per ogni incremento del 10% dei marker di turnover osseo. Nella donna dopo la menopausa l'elevazione del turnover amplifica i processi di perdita così come un turnover troppo inibito potrebbe spiegare il riscontro clinico di fratture da fragilità ossee in corso di terapia a lungo termine con bifosfonati . Quindi se il turnover è accellerato o soppresso ma tale da sbilanciare i processi di riassorbimento su quelli di neoformazione allora accade che il carico meccanico necessario per una rottura trabecolare è minore.

Matrice ossea. Da molti anni è stato a più riprese suggerito che nell'osso osteoporotico possano essere presenti alterazioni a carico del collageno osseo. Nell'osteogenesis imperfecta (OI) e in modelli animali di OI l'osteoporosi è legata ad alterazioni strutturali quantitative o qualitative delle molecole collageniche prodotte dagli osteoblasti (collagene tipo I). In questi casi la fragilità ossea è spesso superiore a quella attesa per i valori di BMD, a indicare che un'alterazione strutturale collagenica determina anche un deterioramento della bone quality ed è inoltre verosimile che in pazienti con osteoporosi ci sia un deterioramento della bone quality legato ad alterazioni post-traslazionali del collagene.

Attualmente i nuovi software dedicati alla metodica densitometrica sono in grado di elaborare degli algoritmi diagnostici definiti AHA (analisi avanzata del femore) in grado di riportare in dettaglio l'analisi dettagliata dei parametri geometrici dell'osso, in particolare il CSMI,

il buckling ratio, il section modulus e di valutare le eventuali modifiche a cui questi parametri vanno incontro nel tempo.

L'esame quantitativo osseo calcaneare è un esame non invasivo, non radiante a basso costo in grado di valutare dei parametri BMD indipendenti quali l'elasticità dell'osso e di fornire informazioni aggiuntive sullo stato funzionale dell'osso. Esso si basa sulle proprietà di un onda ultrasonografica emessa ad una determinata frequenza in grado di attraversare e di propagarsi attraverso il tessuto osseo (SOS, speed of sound) e sulle proprietà dell'osso di rifrangere parte di questo segnale ultrasonografico (BUA, broadband ultrasound attenuation).

Evidenze scientifiche di grado A hanno chiaramente stabilito come la capacità di tale metodica, in particolare quella calcaneare, sia assimilabile all'esame densitometrico nella capacità di predire il rischio di frattura. I limiti sono attualmente correlabili alla ridotta riproducibilità e quindi alla minore accuratezza nel follow-up della metodica nel paziente in trattamento farmacologico.

La metodica TAC ed in particolare la μTC di ultima generazione è in grado di scannerizzare il segmento osseo (terzo distale della tibia o del radio) con la capacità di acquisire in 2.8 minuti 110 slices con un potere di risoluzione molto elevato (meno di 100 μm). Questo esame diagnostico è in grado di valutare determinati parametri ultrastrutturali dell'osso quali l'ispessimento trabecolare, la distanza intertrabecolare e l'indice di modello strutturale dal quale si evince il rapporto numerico delle trabecole di tipo plate e di tipo rods. A fronte dell'elevato potere di risoluzione e della capacità di determinare i parametri qualitativi dell'osso bisogna segnalare i costi elevati e l'altrettanto rilevante potere radiante tanto da limitarne l'utilizzo solo per fini di ricerca.

La biopsia ossea con successiva analisi con μCT è metodica invasiva in grado di valutare direttamente i parametri sopra segnalati ma ovviamente vista l'invasività viene limitata a casi selezionati in cui l'inquadramento diagnostico risulta poco definito.

Take-home messages

Alfredo Scillitani
Endocrinologia, Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG)

Aula 4
Il follow-up del paziente con carcinoma tiroideo differenziato (con SIMeL)

Stratificazione del rischio e follow-up

Andrea Frasoldati[1], Enrico Papini[2]
[1]UOC Endocrinologia – Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, [2]Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (Roma)

Nel paziente con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) la stratificazione del rischio prognostico ha l'obiettivo di: a) evitare un eccessivo dispendio di risorse nella maggioranza dei pazienti a basso rischio (80-85% dei casi), e b) monitorare con sufficiente attenzione quella minoranza (15-20%) di pazienti in cui è elevata la probabilità di ripresa e/o di progressione della malattia. La stratificazione del rischio è un concetto dinamico e non rappresenta una categoria immutabile; essa deve essere infatti soggetta a periodiche revisioni (analogamente a quanto avviene per le polizze RC auto). In particolare, è possibile individuare tre momenti chiave in cui è utile eseguire tale valutazione: la fase post-chirurgica, la fase post-dose terapeutica di ^{131}I, la fase di verifica degli effetti del trattamento.

Stratificazione prognostica post-chirurgica. Diversi fattori prognostici correlati al paziente (es. età, sesso) o alla neoplasia (dimensioni, invasività, estensione) sono stati utilizzati per costruire sistemi di classificazione prognostica (Gililand et al. 1997). Tra i più diffusi e accurati, il sistema AJCC/UICC, basato sulla stadiazione pTNM (Edge et al. 2010), il MACIS, l'EORTC.

AJCC Papillary or follicular carcinoma staging (2010)		
	< 45 anni	≥ 45 anni
Stage 1	Any T, any N, M0	pT1, N0, M0
Stage 2	Any T, any N, M1	pT2, N0, M0
Stage 3		pT1/T2, N1a, M0 pT3, N0/N1a, M0
Stage 4		pT4a, any N, M0 Any T, N1b, M0
Stage 4B		pT4b, any N, M0
Stage 4C		anyT, any N, M1
MACIS score		
(se ≤ 39 anni: 3.1; se ≤ 40 anni: 0.08 x età) + 0.3 x diametro (cm) + 1 se resezione incompleta + 1 se invasività locale + 1 se M1 4 classi di rischio: I ≤ 6.0; II = 6.0-6.99; III = 7.00-7.99; IV ≥ 8.0		
EORTC		
Età + 12 se maschio, + 10 FTC scarsamente differenziato, + 10 se invasione capsulare, + 15 se metastasi a distanza, +30 in caso di due differenti sedi di metastasi a distanza 5 classi di rischio: I < 50, II = 50-65; III = 66-83; IV = 84-108; V > 108		

Complessivamente, le tradizionali classificazioni prognostiche sono costruite per valutare il rischio di mortalità, ma non sono altrettanto adeguate per valutare il rischio di recidiva locoregionale. Inoltre, la maggior parte di esse non tiene conto della maggiore aggressività di alcune varianti istologiche (es. cellule alte, cellule colonnari, sclerosante diffusa, insulare), o della minore pericolosità di altre (es. follicolare minimamente invasivo). Inoltre, il carcinoma papillare e il follicolare potrebbero in futuro meritare l'impiego di sistemi diversi, poiché l'accuratezza delle classificazioni prognostiche varia a seconda del tipo istologico (Lang 2007 a e b).

2. Stratificazione post-dose terapeutica. La corretta stadiazione TNM post-chirurgica è certamente essenziale; tuttavia, un approccio di grande utilità clinica è costituito dalla stratificazione iniziale in tre livelli (basso/intermedio/elevato) del rischio di recidiva di malattia proposta dalla ATA (Cooper et al. 2009). Tale valutazione integra esame istologico, dati (ecografia e dosaggio Tg sotto stimolazione) ottenuti in occasione della preparazione al trattamento con ^{131}I, e risultato della scintigrafia whole body post-dose.

3. Risposta al trattamento iniziale. A 6-24 mesi dal trattamento radioablativo, i seguenti parametri: a) Tg circolante in condizioni basali o dopo stimolo, b) obiettività ecografica cervicale (US), e c) eventuali indagini strumentali (TC o ^{18}F-FDG PET/TC, da eseguire in casi selezionati), vengono impiegati per riassegnare la classe di rischio del paziente, individuando ancora una volta tre gruppi di pazienti contrassegnati, rispettivamente, da una risposta eccellente, soddisfacente o incompleta al trattamento iniziale (Tuttle 2010).

	Risposta eccellente	Risposta accettabile	Risposta incompleta
	Tutti i criteri sotto indicati	Uno qualsiasi dei criteri sotto indicati	Uno qualsiasi dei criteri sotto indicati
Tg sierica	< 1 ng/mL (in soppressione e dopo stimolo)	< 1 ng/mL in soppressione e 1-10 ng/mL dopo stimolo	≥ 1 ng/mL in soppressione ma ≥ 10 ng/mL dopo stimolo Livelli di Tg in incremento progressivo
US	Negativa	Negativa o con reperti US minimi e stabili	Reperti significativi persistenti o in evoluzione
Altro Imaging (CT/WBS/PET)	Negativo	Non completamente negativo (reperti aspecifici)	

Un paziente inquadrato inizialmente come *a basso rischio* che presenti valori di Tg indosabili dopo stimolazione e studi di imaging negativi avrà una probabilità di guarigione nel medio-lungo termine pari al 97%. La prognosi è sostanzialmente simile nei pazienti a rischio iniziale intermedio, con Tg e imaging negativi a 24 mesi (probabilità di guarigione = 94%). In questi pazienti, il rischio di recidiva di malattia si riduce dall'iniziale 18% al considerevolmente più basso 2% se la risposta al trattamento viene definita eccellente. Al contrario, i pazienti a basso rischio con risposta al trattamento incompleta presentano un rischio di recidiva incrementato dal 3 al 13%.

In ambito clinico, bisogna tenere conto di diversi elementi che possono condurre ad incremento o riduzione del rischio prognostico nel singolo paziente. La determinazione della Tg sierica costituisce un parametro chiave dell'inquadramento prognostico. Tuttavia, i livelli di Tg pre-ablazione risentono del tipo di chirurgia praticata: i livelli di Tg off T4 misurati in occasione del trattamento ablativo possono corrispondere a 1-5 ng/mL in caso di tiroidectomia totale, mentre in caso di tiroidectomia "near-total" risultano più elevati (15-30 ng/mL) senza che ciò indichi necessariamente una persistenza di malattia. Analogamente, una valutazione troppo anticipata degli esiti dell'ablazione con ^{131}I potrebbe causare il riscontro di livelli di Tg ancora dosabili, inducendo a sospettare una risposta incompleta al trattamento. A queste considerazioni bisogna aggiungere i limiti di accuratezza del dosaggio della Tg e la sua inattendibilità in una minoranza di pazienti (cfr. paragrafo specifico). Anche il riscontro di metastasi linfonodali cervicali, pur costituendo un'evidenza di trattamento incompleto della malattia, nella maggior parte dei pazienti giovani non costituisce un elemento pregiudiziale per la guarigione, qualora seguito da un'appropriata strategia di trattamento. Le coordinate generali su cui impostare il follow-up del paziente con DTC sono sintetizzate nel seguente diagramma.

a. pz a basso rischio non sottoposti a trattamento ablativo con ^{131}I	
12 mesi dall'intervento	Tg + abTg, US collo
	Controlli successivi a 18-24 mesi. Considerare trattamento con ^{131}I se valori di Tg in incremento
b. pz a basso rischio sottoposti a trattamento ablativo con ^{131}I	
12 mesi dall'ablazione	Tg off LT4 o dopo rhTSH, abTg, US collo
	WBS con ^{131}I (dose traccia) in caso di abTg positivi o di aspetti dubbi nella WBS post-ablazione
	In caso di dati negativi, controllo Tg, abTg e US collo a 18-24 mesi
	In caso di Tg dosabile e imaging negativo, ripetere controlli a 6-12 mesi. Altre indagini (TC, ^{18}F-FDG-PET) o nuovo trattamento con ^{131}I in caso di persistenza di Tg dosabile o titolo elevato abTg
c. pz a rischio intermedio o elevato	
12 mesi dall'ablazione	Tg + WBS off LT4 (o dopo rhTSH) ed eco collo
	Se Tg e WBS positivi, studio TC mirato e nuovo trattamento con ^{131}I. Eventuale ^{18}F-FDG-PET.
	Se Tg elevata o inattendibile (abTg) con WBS negativa, ^{18}F-FDG-PET e/o TC con mdc.

Bibliografia

- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. Cancer 1997, 79: 564-73.
- Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised ATA management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 11: 1-48.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds. AJCC Cancer Sta
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new ATA staging system. Thyroid 2010, 12: 1341-9.
- Lang B, Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Restaging of differentiated thyroid carcinoma by the 6th edition AJCC/UICC TNM staging system: stage migration and predictability. Ann Surg Oncol 2007, 145: 1551-9.
- Lang B H-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. Endocr Rel Cancer 2007, 14: 29-142.

Medicina nucleare: come e quando

Luca Giovanella
Medicina Nucleare e Centro Malattie Tiroidee, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (Svizzera)

1. Scintigrafia corporea totale con radioiodio

La scintigrafia corporea totale con radioiodio (WBS) è importante nel monitoraggio del pazienti affetti da DTC per due scopi essenziali: 1. la verifica dell'ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico; 2. l'identificazione di sede di una eventuale malattia metastatica o recidiva locale [fino a quando le cellule tumorali conservano un certo grado di espressione del cotrasportatore sodio-iodio (NIS)].

Preparazione

Prima dell'esame è necessario astenersi dall'assunzione di farmaci ad elevato contenuto iodico e lasciare trascorrere un periodo di tempo adeguato dopo la somministrazione di mezzi di contasto organo-iodati. È inoltre raccomandata una dieta ipoiodica (almeno due settimane) allo scopo di ridurre la quantità di iodio organico presente nell'organismo. Nei casi dubbi di espansione del pool iodico, può essere utile la determinazione della ioduria: un valore > 150-200 µg/L indica la necessità di posticipare l'indagine. È necessario ottenere concentrazioni sieriche di TSH > 30 µUI/mL prima della somministrazione del radioiodio. La stimolazione del TSH può avvenire mediante sospensione della terapia con T4 per 3-4 settimane o, alternativamente, mediante TSH umano ricombinante (Thyrogen®).

Esecuzione ed interpretazione

- Somministrazione di 74-185 MBq (= 2-5 mCi) di ^{131}I per os (alternativamente di 74 MBq di ^{123}I) 3-4 settimane dopo sospensione della terapia con T4, con esecuzione dello studio WBS dopo 48-72 ore (^{131}I) o, rispettivamente, 24 ore (^{123}I).
- Iniezione im di Thyrogen® 0.9 mg (giorno 1 e 2). Somministrazione di 74-185 MBq (= 2-5 mCi) di ^{131}I per os (alternativamente di 74 MBq di ^{123}I) (giorno 3). Esecuzione dello studio WBS con ^{131}I (giorno 5) o ^{123}I (giorno 4).
- Lo studio WBS deve essere eseguito con gamma-camera a doppia testa equipaggiata con collimatori per alta energia (dedicati) e, quando possibile, completata con scansioni ibride SPET/CT del distretto cervico-mediastinico. L'interpretazione della scintigrafia con radioiodio richiede una buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici di accumulo del radioiodio e della sua biodistribuzione fisiologica. I risultati falsi-positivi sono complessivamente rari e vengono ulteriormente ridotti dall'uso delle scansioni SPET/CT che consentono anche una precisa localizzazione delle aree di captazione patologica facilitando il planning terapeutico.

Indicazioni

a. DTC: primo controllo dopo ablazione (6-12 mesi post-ablazione). L'impiego della WBS diagnostica è indicato: 1. nei pazienti con titoli elevati di AbTg o con Tg non dosabile già prima della somministrazione della dose ablativa di ^{131}I immunoreattiva; 2. nei pazienti ad alto e medio rischio di persistenza di malattia (vedi paragrafo specifico); 3. in presenza di ampio residuo documentato con la scintigrafia post-ablativa (captazione cervicale > 2%). Negli altri casi a basso rischio il suo impiego è da considerare opzionale.

b. DTC: elevazione della Tg sierica, on T4 o stimolata, in corso di follow-up.
La WBS con ^{131}I è fondamentale in questa situazione, anche se la sua sensibilità può risultare bassa in presenza di recidive di piccole dimensioni o di neoplasia con ridotta capacità di captare il ^{131}I. È discusso se impiegare attività diagnostiche (i.e. 185 MBq) o terapeutiche (i.e. 3.7 GBq) di radioiodio: una positività alla WBS diagnostica fornisce informazioni non solo sulla sede e sull'entità della recidiva, ma anche importanti informazioni sulle sue caratteristiche funzionali, consentendo di impostare un più corretto iter diagnostico-terapeutico. La somministrazione di attività terapeutiche di ^{131}I aumenta la sensibilità dell'esame, tratta la malattia iodio-sensibile e definisce la iodio-negatività nei casi di assente captazione. Pertanto, in particolari circostanze (i.e. in presenza di importanti aumenti della Tg o in neoplasie con aree scarsamente differenziate) è giustificato somministrare direttamente una attività terapeutica senza ricorrere a previa WBS diagnostica.

2. Tomografia ad emissione di positroni

I tomografi integrati PET/CT permettono una precisa localizzazione anatomica dell'immagine funzionale, migliorando specificità ed accuratezza rispetto agli studi con tomografi PET stand-alone (attualmente non più utilizzati). L'utilizzo della PET/CT, nel follow-up dei tumori tiroidei, prevede principalmente l'impiego del tracciante 2-deossi-2-[18F]-fluorodesossiglucosio (FDG). Il DTC in genere presenta un basso indice di proliferazione e ridotta captazione di FDG. La sensibilità dell'imaging con 18F-FDG aumenta sensibilmente nei tumori più aggressivi e con minore differenziazione, che hanno una ridotta o assente captazione di iodio (fenomeno *flip-flop*). Altri traccianti, da utilizzare in casi selezionati, sono lo iodio-124-ioduro e gli analoghi della somatostatina marcati con Gallio-68.

^{18}FDG-PET/TC: indicazioni

- Localizzazione di malattia nei pazienti con Tg elevata (cut-off ATA > 10 ng/mL onT4; dato discusso e, in ogni caso, metodo-dipendente) e WBS post-terapia con ^{131}I negativa, sia a livello loco-regionale sia a distanza. La PET/CT presenta maggiore accuratezza della TC per le metastasi di tessuti molli e parenchimali e permette di modificare la strategia terapeutica in circa il 50% dei pazienti indagati.
- Localizzazione di malattia nei pazienti con AbTg persistentemente elevati e, soprattutto, con titolo in incremento: sensibilità 75%, specificità 87%.
- Valutazione prognostica nei pazienti con metastasi, per identificare quelli a maggiore rischio di rapida progressione e mortalità e rivalutare le opzioni terapeutiche (terapie sistemiche, embolizzazione, radioterapia esterna, terapie multimodali integrate).
- Nei pazienti con metastasi FDG-positive: verifica della risposta a terapie sistemiche o locali per malattia localmente avanzata o metastatica.
- Nelle forme meno differenziate (*carcinoma a cellule di Hürthle, insulare e scarsamente differenziato)* e nel carcinoma anaplastico, la PET/CT con 18F-FDG presenta sensibilità diagnostica superiore a quella di US, TC, MRI e scintigrafia con ^{131}I. Essa è pertanto indicata sia in fase diagnostica e di work-up (dove modifica il piano terapeutico in circa il 50% dei casi) che nel follow-up.

Ruolo della stimolazione con rhTSH

I dati disponibili non dimostrano un significativo impatto clinico (i.e. modifica della decisione terapeutica) della stimolazione con rhTSH prima dell'esame PET/CT rispetto ai dati ottenuti con TSH soppresso.

^{124}I-PET/CT

L'utilizzo di PET-TC con iodio-24 è promettente, ma è attualmente limitato a trial clinici e studi dosimetrici per il trattamento di forme metastatiche iodiocaptanti di DTC.

[^{68}Ga-analoghi della somatostatina]-PET/CT (DOTANOC, DOTATATE).

Analogamente alla SPET/CT con ^{111}In-pentetreotide, valuta l'espressione dei recettori della somatostatina (tipo 2A) e può essere utilizzata all'interno trial clinici e studi dosimetrici per il trattamento di forme metastatiche di DTC con terapia radiorecettoriale ^{90}Y- o ^{177}Lu-DOTATOC. Poiché l'emivita del tracciante PET è decisamente più rapida rispetto al ^{111}In-pentetreotide, la valutazione della cinetica

del tracciante all'interno delle lesioni tumorali (rilevante ai fini dosimetrici) è più accurata con la metodica SPET/CT.

Bibliografia

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 19: 1167-214.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. Endocr Pract 2010, 16 (suppl 1): S1-S43.
- Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. Clin Oncolol (R Coll Radiol) 2010, 22: 438-47.
- Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94 : 1310-6.
- Capoccetti F, Criscuoli B, Rossi G, et al. The effectiveness of 124I PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009, 53: 536-45.

Tireoglobulina: problemi e prospettive

Romolo M. Dorizzi

U.O.C. Corelab, Laboratorio Unico Della Romagna, Pievestina di Cesena (FC)

Struttura. La Tireoglobulina (Tg) è una proteina di 670 kDa prodotta esclusivamente dalle cellule follicolari tiroidee, normali o neoplastiche. È costituita da due subunità identiche, che sono modificate estesamente a livello post-traduzionale da processi di glicosilazione, fosforilazione, sulfonazione e iodinazione. I 20 siti di glicosilazione della proteina sono associati con catene multiple, molto ramificate, che ne determinano un'elevata eterogeneità. La struttura della Tg prodotta nei diversi stati fisiopatologici differisce per ramificazione e complessità delle catene glucidiche. La Tg prodotta da tessuti tiroidei affetti da trasformazione maligne, inoltre, presenta alterazioni delle cariche della superficie. Poiché gli epitopi anticorpali possono trovarsi in tali regioni, tali modificazioni sono in grado di influenzare l'immunogenicità della molecola soprattutto rispetto agli anticorpi monoclonali.

Misurazione. La concentrazione plasmatica della Tg è funzione della massa di tessuto tiroideo ed è influenzata sia da processi citolitici a genesi flogistica sia dalla stimolazione del recettore del TSH (da parte del TSH o di anticorpi anti-recettore del TSH). L'emivita della Tg circolante è di circa 65 ore e, pertanto, non è più misurabile dopo circa un mese dalla tiroidectomia. L'utilizzo della Tg come marcatore del carcinoma tiroideo presuppone comunque una precedente completa ablazione del tessuto tiroideo. I metodi di dosaggio della Tg possono essere di tipo competitivo (RIA o non-isotopici) o immunometrici (IMA). Questi ultimi sono i più utilizzati per il minore tempo di incubazione, l'intervallo di misura più ampio, la stabilità dell'anticorpo legato al tracciante (meno suscettibile al danno da marcatura rispetto alla molecola della Tg) e la maggiore sensibilità analitica. Permangono tuttavia alcune problematiche analitiche relative al dosaggio della Tg: 1) mancanza di uno standard internazionale; 2) sensibilità limitata; 3) scarsa precisione interdosaggio; 4) interferenza degli anticorpi anti-Tg ed eterofili; 5) effetto gancio (*hook effect*).

Standardizzazione. La concentrazione della Tg può variare in misura significativa, quando misurata con metodi diversi, per le differenze tra i calibratori e per la specificità degli anticorpi usati. Il coefficiente di variazione (CV), inoltre, aumenta nei campioni che contengono anticorpi anti-Tg a causa del diverso tipo ed entità di interferenza nei diversi metodi. L'utilizzo del preparato di riferimento messo a disposizione dal Community Bureau of Reference (CBR) della Commissione della Comunità Europea (CRM-457) ha ridotto la variabilità tra metodi ma non l'ha eliminata. È fondamentale, pertanto, determinare la Tg sempre con lo stesso metodo e, se possibile, nello stesso laboratorio.

Sensibilità e precisione. La sensibilità analitica è definita come la minima concentrazione di una sostanza che può essere distinta da zero. Ai fini clinici essa non rappresenta un valore realistico e nella pratica è più utile la sensibilità funzionale (concentrazione che può essere misurata con un coefficiente di variazione del 20% fra i diversi saggi), in grado di definire il valore minimo misurabile in modo affidabile. Nel corso degli ultimi 30 anni la sensibilità analitica dei principali metodi di misura della Tg è scesa da 0.1 µg/L (sensibilità funzionale = 0.2 µg/L), a 0.01 µg/L (sensibilità funzionale = 0.03 µg/L). Metodi automatici come Modular/Elecsys (Roche), Immulite one/2000 (Siemens) ed Access (Beckman Coulter) consentono di ottenere tali risultati in tempi brevi. La sensibilità è cruciale nel monitoraggio del carcinoma tiroideo, poiché, dopo una completa ablazione tiroidea, il livello desiderabile di Tg dovrebbe essere virtualmente zero, così che ogni quantità rilevabile possa indicare la ripresa di malattia. La precisione ai bassi livelli, espressa dalla sensibilità funzionale, è fondamentale quando sono attesi valori prossimi allo zero. I metodi ad alta sensibilità (limite di rivelabilità 0.01 µg/L con sensibilità funzionale 0.1 µg/L) consentono di documentare: 1) l'ablazione totale del tessuto tiroideo dopo ^{131}I (Tg < 0.1 µg/L); 2) l'identificazione nel corso di terapia con tiroxina dei pazienti "a rischio molto basso" (Tg < 0.1 µg/L) rispetto a quelli a rischio "relativamente più alto" (valori di Tg compresi fra 0.1 e 1 µg/L). Non è ancora stabilito se l'impiego di metodi con sensibilità 10 volte maggiore di quelli tradizionali porti ad un reale vantaggio clinico e consenta di rinunciare alla determinazione della Tg dopo stimolazione con TSH ricombinante.

Interferenza da anticorpi. Il problema più importante nella misurazione della Tg è costituito dalla interferenza da anticorpi anti-Tg (AbTg). Nessuna metodica ne è indenne, anche se in teoria questo effetto potrebbe essere eliminato selezionando Ab specifici per epitopi non coinvolti nella formazione degli AbTg endogeni. L'impatto di tale interferenza sulla misurazione della Tg non è parallelo alla concentrazione degli AbTg e anche concentrazioni basse possono produrre un'interferenza significativa. Con metodi sensibili, gli AbTg sono rilevabili nel 4-27% dei soggetti eutiroidei, nel 51% dei soggetti con malattia di Basedow, nel 97% dei pazienti con malattia di Hashimoto e nel 15-30% dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide. Gli AbTg devono essere, pertanto, determinati in tutti i campioni in cui si misura la Tg, tenendo conto che la negatività con un metodo non garantisce completamente la reale assenza di AbTg che possono essere dimostrati da altri metodi. La presenza spesso non riconosciuta né sospettata di anticorpi eterofili è in grado di interferire con i dosaggi immunometrici. Gli anticorpi antitopo (HAMA), ad esempio, possono formare nei metodi "sandwich" un ponte tra l'immunoglobulina di topo "di cattura" e quella "di rivelazione", determinando falsi positivi. È invece meno comune che essi si leghino con uno dei reagenti, producendo in tal caso un risultato falso-negativo. La percentuale di soggetti positivi agli HAMA varia in letteratura da < 1% fino all'80%. Anche se i produttori per ovviare al problema aggiungono immunoglobuline ai reagenti, ottenendo il blocco degli anticorpi HAMA, e sono commercializzate cartucce contenenti anticorpi bloccanti gli HAMA oltre a metodi per il dosaggio degli HAMA stessi, laboratoristi e clinici devono sospettare questa interferenza ogni volta che i risultati ottenuti non sono compatibili con il quadro clinico.

Effetto "gancio". Si sospetta un "effetto

gancio" quando si ottiene un risultato inappropriatamente basso impiegando metodi immunometrici in un campione che in realtà contiene concentrazioni estremamente elevate di analita. La presenza di tale effetto è verificabile utilizzando diluizioni del campione: infatti le concentrazioni rilevate tenderanno ad aumentare consensualmente alla diluizione.

Bibliografia

- Dorizzi RM, Castello R, Giovanella L, Zambotti F. Follow up del cancro della tiroide: i quesiti del clinico, le risposte del laboratorio. RIMeL/IJLaM 2008, 4 (Suppl): 72-81.
- Dorizzi RM, Castello R. La diagnostica tiroidea. Il quesito del clinico - La risposta del laboratorio. RIMeL/IJLaM 2007, 3 (Suppl): 67-75.
- Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol 2007, 67: 434-41.
- Giovanella L. Thyroglobulin measurement in differentiated thyroid carcinoma management. Exp Rev Endocrinol Metab 2008, 3: 117-25.
- Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E, et al. Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences. Clin Chim Acta 2008, 394: 104-9.

Take-home messages

Enrico Papini
Endocrinologia, Osopedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Aula 5
Monitoraggio continuo della glicemia (con AMD)

Razionale ed evidenze scientifiche

Alessandro Scorsone
Palermo

Contributo non pervenuto

Sviluppo tecnologico e chiusura dell'ansa

Giorgio Grassi
Torino

Contributo non pervenuto

Situazioni assistenziali specifiche: Focus on utilizzazione nel paziente critico ospedalizzato

Alberto M. Aglialoro
SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Villa Scassi", ASL 3, Genova

Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) rappresenta oggi per il diabetologo un importante strumento per migliorare il compenso glicemico in pazienti diabetici in terapia insulinica, in aggiunta e non in sostituzione all'autocontrollo (SMBG). Il DCCT ha dimostrato che una terapia insulinica intensiva incrementa significativamente il rischio di ipoglicemie rispetto alla terapia convenzionale e le ipoglicemie richiedono assistenza, comportano il rischio di coma, sono frequentemente notturne mentre il paziente dorme (> 50%) e in un terzo dei casi sono asintomatiche quando il paziente è sveglio. Purtroppo, i glucometri per uso domiciliare, nonostante costituiscano un importante strumento per il controllo glucidico, possono non essere sufficienti per svelare un compenso glicemico non ottimale. Il CGM secondo le indicazioni della FDA permette di individuare il trend di variazioni della glicemia nel tempo (variabilità glicemica) e pertanto è un importante ausilio nell'individuazione di episodi ipoglicemici notturni o diurni asintomatici e di episodi iperglicemici post-prandiali altrimenti non documentati, nel ridurre le escursioni glicemiche; inoltre, è di aiuto nel facilitare gli aggiustamenti terapeutici e può essere uno strumento educativo per indurre i cambiamenti comportamentali. Gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010 e gli Standard of Medical Care in Diabetes ADA 2010 indicano il CGM come strumento utile nel ridurre l'HbA_{1c} nei diabetici in terapia insulinica intensiva quando applicato in modalità continuativa: in tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo. Questo vantaggio è stato confermato nei soggetti adulti e più recentemente anche in età pediatrica. Inoltre, il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita.

Nonostante gli Standard Italiani e Americani non diano raccomandazioni sull'uso del CGM in pazienti critici ospedalizzati, vista la correlazione direttamente proporzionale tra mortalità generale intra-ospedaliera e nel post-ricovero e iperglicemia, un interessante campo di applicazione del CGM è rappresentato dall'utilizzo in in pazienti critici Unità di Terapia Intensiva (UTI), Rianimazioni, Chirurgie, Centri Ustioni, PS, al fine di ottenere informazioni aggiuntive necessarie per ottimizzare la terapia insulinica e migliorarne la prognosi. È ormai un concetto consolidato la necessità di raggiungere obiettivi glicemici stringenti nel paziente iperglicemico ospedalizzato all'interno dell'area critica. Già nel 1999 lo studio DIGAMI aveva documentato una riduzione della mortalità a 1 anno (- 29%) e una riduzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco in diabetici con infarto miocardico acuto sottoposti ad infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica intensiva per 3 mesi. Analoghi risultati venivano documentati in uno studio successivo che confermava una riduzione della mortalità intra-ospedaliera nel gruppo di pazienti diabetici ricoverati in UTIC sottoposti a by-pass che praticavano terapia insulinica ev rispetto al gruppo sottoposto a terapia insulinica multi-iniettiva sc. Nel 2001 il gruppo della G. Van den Berghe pubblicava un lavoro che confermava una riduzione significativa della mortalità intra-ospedaliera nel gruppo di soggetti ricoverati in Unità di Cura Intensiva (ICU) sottoposti a trattamento insulinico intensivo (target glicemico 80-110 mg/dL) rispetto al gruppo a trattamento convenzionale (target glicemico 180-200 mg/dL). Altri studi dello stesso periodo dimostravano come la mortalità intra-ospedaliera, sia totale che, ancora più

marcatamente, in UTI, era significativamente aumentata nei soggetti diabetici e ancor di più nei soggetti neoiperglicemici. Altri studi hanno messo in evidenza un'associazione tra livelli glicemici dei soggetti ricoverati e frequenza di trasferimento in terapia intensiva, durata della degenza e frequenza di infezioni nosocomiali. Più recentemente, la letteratura internazionale ha posto l'accento sulla necessità di rivedere gli obiettivi glicemici troppo stringenti nel paziente critico ospedalizzato, che comportavano un marcato aumento del rischio di ipoglicemie (metanalisi su JAMA maggio 2008 e Studio NICE-SUGAR) (1, 2). Tuttavia, pur rivisitando l'obiettivo glicemico nel paziente critico (il 140-180 mg/dL suggerito nel documento congiunto ADA-AACE pare ragionevole), sembra consolidata l'esigenza di evitare una marcata iperglicemia nei pazienti critici che potrebbe trarre beneficio dall'utilizzo del CGM, anche in relazione al fatto che la variabilità glicemica sembra essere un predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera in UTI. Alcuni studi hanno confermato come il monitoraggio in continuo rappresenti in queste situazioni un valido aiuto per identificare le escursioni glicemiche ed ottimizzare il trattamento insulinico per il raggiungimento di una condizione di normoglicemia (3, 4, 5). In particolare, segnalo due lavori che hanno valutato l'accuratezza clinica del CGM nel paziente critico ospedalizzato in ICU: il primo, pubblicato nel 2004, documenta come il CGMS (Medtronic Minimed) nel paziente critico afferente all'Unità di terapia Intensiva Medica (MICU) ha un'elevata accuratezza (il 98.7% dei valori glicemici rilevati dal sensore rientrano infatti nella zona "clinicamente accettabile" A + B della Clarke Error Grid-Analysis) (3). Anche il secondo lavoro condotto in pazienti critici ospedalizzati, pubblicato nel 2006 dal gruppo di C. De Block, conferma l'accuratezza clinica del CGM Glucoday (il 97% dei valori glicemici rilevati dal sensore rientrano nella zona A + B) (4). Lo studio aveva come obiettivo primario quello di valutare se una continua correzione della posologia della terapia insulinica, eseguita sulla base delle variazioni glicemiche registrate mediante CGM, fosse in grado di ottimizzare il compenso glicemico (raggiungimento e mantenimento della normoglicemia, 80-110 mg/dL) in pazienti diabetici e non diabetici critici ricoverati in UTI. Sono stati arruolati 50 adulti (M/F 31/19, età 62 ± 16 anni, non-diabetici/diabetici 30/20, terapia insulinica ev/sc 22/28). Il CGM di 48 ore è stato confrontato con la glicemia arteriosa. Lo studio ha documentato il raggiungimento della normoglicemia nel 22 ± 18% del tempo, una glicemia > 140 mg/dL nel 39 ± 27%, una glicemia < 60 mg/dL nel 5 ± 10%. I pazienti trattati con insulina sc presentavano valori di glicemia > 110 mg/dL per un tempo maggiore rispetto a quelli trattati con insulina ev. Il CGM è stato ben tollerato dai pazienti e non sono stati descritti eventi avversi. Anche nei neonati ricoverati in UTI il CGM sottocutaneo sembra avere un'adeguata accuratezza clinica. Un recente lavoro condotto in UTIC su pazienti non diabetici con Sindrome coronarica acuta ha mostrato una buona accuratezza diagnostica del CGM nello svelare le frequenti iperglicemie e l'instabilità glicemica di questi soggetti. Tuttavia, non dobbiamo trascurare il fatto che l'uso del CGM sottocutaneo in pazienti in terapia intensiva può dare dei potenziali problemi: il lag time tra la glicemia e i livelli di glucosio nell'interstizio può essere prolungato dall'ipotensione, che è comune in UTI, o dall'uso di farmaci vasocostrittori a causa di una riduzione della perfusione cutanea (6). Infine, un discorso a parte meritano i pazienti critici traumatizzati e ustionati iperglicemici che, subendo diffuse alterazioni cutanee nella zona sede dell'ustione, non sono candidati al CGM sottocutaneo (6).

In conclusione, l'esperienza raccontata dalla letteratura in merito all'argomento non è al momento sufficiente per suggerire delle raccomandazioni uniformemente e sistematicamente applicabili al paziente critico ospedalizzato, anche alla luce di alcune problematiche emerse. Ma non c'è dubbio che l'applicazione di questa tecnologia nel paziente critico ospedalizzato avrà modo di crescere nel prossimo futuro. Ritengo, in questo senso, che sia indispensabile l'istituzione di team multidisciplinari locali, che condividano e contestualizzino i protocolli raccomandati dalle più recenti linee guida e parallelamente investire nella formazione continua del personale sanitario.

Bibliografia

1. Wiener RS, et al. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008, 300: 933-44.
2. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009, 360: 1283-97.
3. Goldberg PA, et al Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. Diab Technol Therap 2004, 6: 339-47.
4. De Block, et al. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006, 29: 1750-6.
5. De Block, et al. Glucose control and use of continuous glucose monitoring in the intensive care unit: a critical review. Curr Diabetes Rev 2008, 4: 234-44.
6. Klonoff DC. Technology to treat hyperglycemia in trauma. J Diabetes Sci Technol 2007, 2: 151-2.

Take-home messages

Edoardo Guastamacchia (BA) & Antimo Aiello (CB)

Aula 6

Ipoglicemizzanti e insufficienza renale (con AMD)

Classificazione e stima dell'insufficienza renale cronica

Andrea Guarnieri

Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

Storia naturale delle nefropatie croniche. Il graduale declino della funzione renale in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è, in genere, inizialmente asintomatico. Velocità della progressione e sintomatologia di accompagnamento variano notevolmente in base alla malattia sottostante, alla presenza o assenza di comorbilità e a numerosi altri fattori quali terapie concomitanti, condizione socioeconomica, caratteristiche genetiche, etnia.

Definizione e classificazione dell'IRC. La definizione e la classificazione della malattia renale cronica possono aiutare a identificare precocemente i pazienti nei quali la diagnosi precoce può avere importanti ricadute terapeutiche. La National Kidney Foundation, attraverso la sua Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI), ha proposto una classificazione accettata ormai internazionalmente (1). Secondo le linee guida K-DOQI la malattia renale cronica è definita come "la presenza di alterazioni strutturali o funzionali del rene (anomalie urinarie, test radiologici o istologici) che persistono per almeno tre mesi con o senza riduzione del filtrato glomerulare (GFR) (definito come un GFR < 60mL/min/1.73 m^2) o "una riduzione del GFR con o senza evidenza di danno renale").

In base a queste definizioni la malattia renale cronica è classificata in cinque stadi:

- stadio 1: normale GFR (> 90 mL/min/1.73 m^2) e persistente albuminuria;
- stadio 2: GFR compreso tra 60 e 89 mL/min/1.73 m^2 e persistente albuminuria;
- stadio 3: GFR compreso tra 30 e 59 mL/min/1.73 m^2;
- stadio 4: GFR compreso tra 15 e 29 mL/min/1.73 m^2;
- stadio 5: GFR < 15 mL/min/1.73 m^2 o insufficienza renale cronica terminale.

Valutazione del GFR. Il GFR non può essere misurato direttamente; nella pratica clinica si utilizzano pertanto vari metodi per la stima indiretta.

Creatininemia sierica. La creatininemia varia inversamente al GFR, può pertanto essere utilizzata come un indice della funzione renale, tenendo presente alcune limitazioni:

- nelle fasi iniziali del danno renale, l'aumentata secrezione tubulare compensa la riduzione della filtrazione glomerulare determinando solo un lieve incremento della concentrazione: un valore nei limiti della norma non implica pertanto, necessariamente, una stabilità clinica;
- la produzione endogena della creatinina varia in funzione della dieta (vegetariana, assunzione di integratori alimentari contenenti creatina) e della massa muscolare (malnutrizione, cachessia, amputazioni);
- può essere utilizzata solo in pazienti con funzione renale stabile.

Clearance della creatinina. Tende a sovrastimare il GFR del 10–20% poiché la concentrazione urinaria risente della quota di secrezione tubulare che, inoltre, aumenta con il declinare del filtrato. Fonte di frequenti errori è la raccolta incompleta delle urine. Per queste considerazioni la clearance della creatinina va considerata come una misura del limite superiore di quello che può essere il GFR. Misurazioni più accurate richiedono la clearance dell'inulina o di altre sostanze esogene come lo iotalamato.

Equazioni di stima del GFR. La stima del GFR con la sola misurazione della creatininemia può essere fatta utilizzando alcune equazioni che incorporano dati demografici e variabili cliniche fornendone una misura ragionevolmente accurata.

Cockcroft-Gault (2) (http://nephron.com/cgi-bin/CGSIdefault.cgi): misura la clearance della creatinina, non il GFR, e non è normalizzata per la superficie corporea.

MDRD (http://mdrd.com/): elaborata dai dati dei pazienti arruolati nello studio MDRD nei quali il GFR era stato calcolato mediante la clearance dello iotalamato. È attualmente l'equazione maggiormente utilizzata nella pratica clinica e negli studi clinici (3).

CKD-EPI (http://mdrd.com/): di più recente introduzione, ha un'accuratezza maggiore rispetto alla MDRD in pazienti con GFR normale o lievemente ridotto (4).

Complessivamente queste equazioni sono meno precise in individui con GFR normale, bambini, anziani, specifici gruppi etnici, donne in gravidanza, persone con masse muscolari inusuali per habitus corporeo, amputazioni, ecc. In questi casi è preferibile misurare la clearance della creatinina, pur con i limiti della metodica precedentemente esposti.

Conclusioni e raccomandazioni. La stima del GFR fornisce una misura approssimativa del numero dei nefroni funzionanti. Una riduzione del GFR implica una progressione della malattia sottostante o lo sviluppo di un problema sovrapposto e potenzialmente reversibile, come una ridotta perfusione renale da disidratazione. I pazienti con IRC (definita come GFR < 60 mL/min/1.73 m^2) dovrebbero essere classificati in base agli stadi K-DOQI; in presenza di valori di GFR normali o solo lievemente alterati la formula più accurata è la CKD-EPI. Gli stadi K-DOQI non danno alcuna informazione sulla natura della nefropatia e sulla velocità di progressione; un corretto inquadramento necessita di ulteriori indagini: esame delle urine, misura della proteinuria, studi radiologici ed eventuale biopsia.

Bibliografia

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disesae: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002, 39 (Suppl 2): 1.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clerance from serum creatinine. Nephron 1976, 16: 31.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewios JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999, 130: 461.
4. Levey As, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009, 150: 604.

Farmacocinetica degli ipoglicemizzanti: Fra linee-guida ed AIFA

Francesco Gentile
Bari

Contributo non pervenuto

Prevenzione e correzione dell'ipoglicemia

Elena Tortato
UO di Diabetologia, ASUR Marche, Fermo.

Si definisce "ipoglicemia" una concentrazione ematica di glucosio inferiore a 70 mg/dL, soglia al di sotto della quale inizia il rilascio degli ormoni contro-regolatori ad effetto iperglicemizzante. Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: lieve, dove sono presenti solamente sintomi adrenergici (come tremori, palpitazione e sudorazione); moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza); grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia.

L'ipoglicemia è la complicanza acuta più frequente nei pazienti affetti da diabete mellito in trattamento farmacologico ed è il principale fattore limitante nel trattamento intensivo della malattia.

In pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (T1DM), il controllo metabolico intensivo si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemie. Il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ha registrato l'incremento di 3 volte del rischio di ipoglicemia grave nel gruppo in trattamento intensivo rispetto ai pazienti in trattamento standard.

I pazienti con Diabete Mellito tipo 2 (T2DM) presentano un minor rischio di ipoglicemia rispetto a quelli con T1DM ed il rischio dipende dal tipo di terapia assunta, come dimostrato dai risultati del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).

I benefici del trattamento intensivo possono essere vanificati dall'impossibilità di prevenire l'ipoglicemia. La presenza di ipoglicemia si associa ad un aumento della mortalità: l'ipoglicemia grave aumenta di 3 volte il rischio di morte.

L'ipoglicemia è più propriamente vista come il risultato dell'interazione tra un eccesso assoluto o relativo di insulina e un segnale di allarme alterato. L'eccesso assoluto o relativo di insulina può avvenire per uno o più dei seguenti motivi:

- dosi eccessive di insulina o di insulino-secretagoghi;

- riduzione dell'apporto di carboidrati (dieta inadeguata);
- riduzione della produzione endogena di carboidrati (ingestione di alcool, malattie epatiche);
- aumentata utilizzazione del glucosio ed aumentata insulino-sensibilità (esercizio fisico);
- riduzione della clearance dell'insulina (insufficienza renale).

Il segnale di allarme, con il rilascio di ormoni iperglicemizzanti, glucagone ed epinefrina, frequentemente risulta compromesso nei pazienti con T1DM e nei pazienti con T2DM avanzato. I maggiori fattori di rischio di alterazione del sistema di contro-regolazione sono: il deficit d'insulina, precedenti episodi di ipoglicemia grave o asintomatica e la terapia ipoglicemizzante intensiva.

La correzione dell'ipoglicemia, quando è lieve-moderata richiede l'ingestione di zuccheri, preferibilmente semplici a più rapido assorbimento: una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia di 38 mg/dL in 20 minuti. Secondo la "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati, rivalutando la glicemia ogni 15 minuti e ripetendo il trattamento con 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non raggiunga livelli > 100 mg/dL. La glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di due valori normali in assenza di trattamento tra le due misurazioni.

Il trattamento dell'ipoglicemia grave, richiede l'intervento di terzi. In una situazione extra-ospedaliera o quando non sia disponibile un accesso venoso, si utilizzano siringhe preriempite di glucagone, 1 mg per adulti e 0.5 mg per bambini sotto i 12 anni. I familiari o le persone a stretto contatto con i pazienti diabetici devono essere informati ed istruiti sull'utilizzo del glucagone. Quando è disponibile un accesso venoso, è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15 g di glucosio in soluzione ipertonica (50 mL di glucosata al 33%). Le strategie terapeutiche successive saranno definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

La principale terapia dell'ipoglicemia è, comunque, la prevenzione. Per prevenire e ridurre il numero di ipoglicemie è necessario:

1) indagare ad ogni visita l'eventuale presenza di episodi di ipoglicemia e ricercare nelle misurazioni glicemiche eseguite a domicilio la presenza di ipoglicemie asintomatiche;
2) applicare i principi di terapia intensiva, come educazione, automonitoraggio glicemico frequente, dose di insulina flessibile in rapporto ai pasti e/o esercizio fisico, utilizzo di sulfaniluree a breve durata di azione, obiettivi glicemici quanto più possibile personalizzati;
3) considerare per ciascun paziente i fattori di rischio di ipoglicemia, sia convenzionali (salto del pasto, esercizio fisico, ingestione di alcool, insufficienza renale) che indicativi di compromissione del sistema di contro-regolazione (deficit d'insulina, pregressi episodi di ipoglicemia grave e/o asintomatica, terapia ipoglicemizzante intensiva).

L'ipoglicemia asintomatica è diagnosticabile solo se attivamente ricercata con misurazioni ripetute della glicemia. Tale situazione, spesso, è una condizione reversibile. Infatti, attraverso il mantenimento di valori glicemici > 70 mg/dL per almeno 2-3 settimane, anche a costo di un deterioramento del controllo glicemico seppur temporaneo, è possibile innalzare la soglia glicemica di attivazione del sistema di contro-regolazione, interrompendo il circolo vizioso generato dal ripetersi di episodi ipoglicemici.

L' ipoglicemia è una grave barriera nel trattamento del diabete mellito; se da una parte si vuole ottenere valori glicemici quanto più vicini alla normalità per prevenire le complicanze, dall'altra, comunque, si deve garantire il benessere e la sicurezza del paziente, prevenendo quanto più possibile gli eventi ipoglicemici. Pertanto, è indispensabile informare sempre il paziente in terapia con farmaci ipoglicemizzanti sul rischio ipoglicemico, e renderlo edotto sulle cause, sul riconoscimento e sull'eventuale trattamento.

Bibliografia

- Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. 2009-2010.
- Cryer PE, et al. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002, 45: 937-48.
- Cryer PE, et al. Hypoglicemia in diabetes. Diabetes Care 2003, 26: 1902-12.
- Yale JF, Begg I, Gerstein H, et al. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. Can J Diabetes 2002, 26: 22-35.
- Brian P, et al. Glycemic control in the ICU. N Engl J Med 2010, 363: 2540-6.

Take-home messages

Giorgio Borretta (CN) & Carlo Giorda (TO)

Dinner symposia
h. 20.00-21.30

Aula 2
Microinfusori: quale strumento, in quale paziente e in quali circostanze

In gravidanza

Sandra Agus
Udine

Le raccomandazioni internazionali di cura del diabete sottolineano l'importanza di un controllo metabolico ottimale sin dal concepimento e per tutta la durata della gravidanza, al fine di un favorevole outcome materno-fetale (1). La gestione ottimale della terapia insulinica in gravidanza sin dalle fasi di preconcepimento risulta fondamentale per il feto. L'iperglicemia materna comporta un aumentato rischio di morbilità, mortalità fetali e complicanze materne, influendo negativamente ed in maniera diversa sulle varie fasi della gravidanza:

- 1° trimestre aborti e malformazioni;
- 2°-3° trimestre: iperinsulinizzazione fetale;
- ultime fasi della gravidanza: morte intrauterina, ipoglicemia neonatale e distress respiratorio)(2).

La gravidanza in donna diabetica è una condizione clinica che necessita di uno sforzo significativo e coordinato (team diabetologico-paziente) per cercare di ottenere valori glicemici a digiuno, post-prandiali ed HbA_{1c} quanto più possibile sovrapponibili alle raccomandazioni proposte dalle linee guida: glicemia a digiuno 60-99 mg/dL, post-prandiale 100-129 mg/dL, HbA_{1c} < 6% (3). A complicare il difficile raggiungimento di obiettivi così rigorosi, contribuiscono le modificazioni del fabbisogno insulinico e della sensibilità insulinica che si verificano in corso di gravidanza:

- durante la prima parte delle gravidanza,

perdita di glucosio e substrati neoglucogenetici, con aumentato rischio di ipoglicemia particolarmente notturna;
- durante il 2° e 3° trimestre, aumento graduale del fabbisogno insulinico;
- nelle ultime fasi della gravidanza, aumento del consumo di glucosio da parte del feto e riduzione del fabbisogno insulinico.

Per adattarsi a questi rapidi cambiamenti metabolici, è necessario particolare impegno da parte della paziente, con frequenti autocontrolli e quando necessario monitoraggio della chetonuria-chetonemia, con conseguenti continui e rapidi adattamenti della terapia insulinica. La letteratura non mostra chiare evidenze sulla superiorità del trattamento con CSII rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, anche se attualmente ne rappresenta l'unica alternativa. Le linee guida ADA non forniscono una raccomandazione con livello di evidenza e considerano CSII come opzione alternativa alla terapia insulinica multi-iniettiva. Le linee guida NICE raccomandano l'uso di microinfusori in adulti e bambini con inadeguato compenso glicemico e frequenti ipoglicemie, indicazioni riprese negli standard italiani per la cura del DM 2009-2010 (AMD-SID).

Il trattamento con CSII in gravidanza, grazie alle sue caratteristiche, risponde in maniera più fisiologica alle esigenze della gravida diabetica, garantendo una maggiore stabilità glicemica attraverso una fine modulazione della velocità di infusione basale, differenziata nel corso della giornata, con adattabilità del bolo insulinico (pasti frazionati, iperemesi, gastroparesi), consentendo nel contempo una maggior flessibilità nello stile di vita (4). Attualmente, il trattamento con CSII, pur con i suoi limiti (malfunzionamento della pompa, rischio di DKA, iperglicemia), ha tra le sue principali indicazioni il diabete in gravidanza sin dalle prime fasi di programmazione della stessa (5).

La gravidanza di donna diabetica è una gravidanza a rischio, la cui pianificazione e l'adeguatezza del controllo glicemico, più facilmente ottenibile con l'utizzo del CSII, ne condizionano il buon esito. Le donne che iniziano la terapia con il microinfusore durante la gravidanza sono motivate a proseguirne l'utilizzo anche dopo il parto e ciò si accompagna ad un miglior controllo glicemico.

Bibliografia

1) Standars of medical care in diabetes. Diabetes Care 2007, 30 (suppl 1): S4-S41.
2) The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). Pregnancy outcome in the Diabetes Control and Complications trial. Amer Obst Gynecol 1996, 174: 1343-53.
3) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Diabetes Care 2008, 31: 1060-79.
4) Wollitzer AD, Zisser H, Jovanovic L. Insulin pumps and their use in pregnancy. Diabetes Technology Ther 2010, 12 Suppl 1: S33-6.
5) Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al; AACE Insulin Pump Management Task Force. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists consensul panel on insulin pump management. Endocr Pract 2010, 16: 746-62.

In età pediatrica e adolescenziale

Alessandro Scorsone
Palermo

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Paolo Moghetti
Verona

Aula 3
Farmaci anabolici per l'osteoporosi

Evidenze e prospettive

Roberto Cesareo
Endocrinologia, Ospedale S. Maria Goretti, Latina

La terapia dell'osteoporosi prevede l'utilizzo di farmaci con attività anti-riassorbitiva e farmaci con effetto anabolico di stimolo sulla cellula osteoblastica.

Le molecole che esplicano effetto anabolico attualmente validate nella terapia farmacologica dell'osteoporosi sono la teriparatide ed il PTH 1-84. Il meccanismo di azione di questi farmaci non è ancora ben noto, ma di certo le attuali conoscenze in merito al funzionamento del network osteocitario, del sistema Wnt e del recettore dell'osteoblasta, oltre che la migliore comprensione del sistema RANKL/Osteoprotegerina, consentono di avere una maggiore consapevolezza circa il loro meccanismo di azione.

Vari studi clinici evidenziano come sia teriparatide che PTH 1-84 ottengono un significativo aumento della massa ossea, maggiormente rilevabile con esami volumetrici come la QCT, sia in sede corticale che trabecolare. L'analisi degli studi clinici evidenzia come teriparatide esplichi un'efficacia rilevante sulla riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali. Il PTH 1-84, che a differenza della teriparatide è stato utilizzato per lo più su una popolazione in prevenzione primaria e quindi meno a rischio di frattura (89% con assenza di fratture vertebrali al basale), ha esplicato dati significativi sulla prevenzione di nuove fratture vertebrali e l'effetto sulle fratture non vertebrali è stato raggiunto su un sottogruppo di pazienti a più elevato rischio. Entrambi gli studi che hanno validato l'uso clinico di queste molecole non avevano una potenza statistica tale da giustificare un riscontro significativo sulle fratture femorali, oltre al fatto che il tempo di utilizzo (18 mesi) non è stato sufficiente per raggiungere la realizzazione di questo end-point.

Da studi di confronto è emerso chiaramente che questi peptidi esplicano effetti più significativi rispetto all'alendronato, capostipite dei farmaci antiriassorbitivi ossei, sull'aumento della massa ossea e sulla riduzione delle fratture da fragilità.

Tra i pochi effetti collaterali va segnalato il riscontro di ipercalcemia, presente in percentuale sovrapponibile con l'utilizzo delle due molecole (il riscontro di un'aumentata incidenza nello studio TOP, in cui veniva utilizzato il PTH 1-84, dai successivi studi sembra correlato solo a un bias di selezione della popolazione in esame).

Studi di estensione che hanno previsto l'utilizzo di questi peptidi, in particolare il PTH 1-84, sembrano confermare la persistenza dell'efficacia clinica sulla riduzione degli

end-point primari e secondari (riduzione delle fratture da fragilità e aumento della massa ossea).

Purtroppo gli studi di associazione con i bisfosfonati non hanno portato ad un miglioramento di questi parametri, per cui il loro uso combinato non è indicato.

La dimostrazione dell'efficacia di tali molecole in maniera non continuativa ma ciclica potrebbe aprire uno spiraglio per arruolare in futuro un maggior numero di pazienti, visto l'abbattimento dei costi.

Infine sono in corso di studio altre modalità di utilizzo di queste molecole, in particolare la teriparatide per via transdermica, con risultati preliminari promettenti.

Tra le molecole con effetto anabolizzante vanno infine annoverati gli antagonisti della sclerostina e gli inibitori di dikkoff-1, anche se gli studi in oggetto sono ancora in fase sperimentale.

Panel discussion

Iacopo Chiodini
Milano

Contributo non pervenuto

Salvatore Monti
U.O.C. di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università di Roma "Sapienza"

La nota AIFA 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti a lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Una condizione di rischio analoga è stata documentata inoltre per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La definizione di una soglia di intervento per altre condizioni, come ad esempio in pazienti con bassa densità ossea che non presentino fratture da fragilità, è complicata dall'interagire di più fattori di rischio. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi per la stima del rischio di frattura; tali algoritmi hanno consentito di identificare due soglie densitometriche al di sotto delle quali il rischio di frattura a 10 anni è superiore al 10%: un T-score alla DEXA femorale < - 4 o < - 3 in relazione alla presenza o meno di ulteriori fattori di rischio. Per queste tre categorie di pazienti (con pregresse fratture, o in trattamento cortisonico cronico o con bassa densità minerale ossea ed elevato rischio di frattura) la nota 79 prevede quindi la dispensazione dei farmaci per l'osteoporosi a carico del SSN. I suddetti farmaci appartengono a tre diverse categorie: bisfosfonati, SERM (modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni) e ranelato di stronzio.

Per pazienti con osteoporosi più grave e già complicata da fratture multiple, la nota 79 prevede invece la dispensazione di due molecole che vengono definite, per il loro effetto sulla massa ossea, anaboliche. Tali molecole, che vengono somministrate quotidianamente per via sottocutanea, sono il PTH (ormone paratiroideo umano) e il Teriparatide.

L'ormone paratiroideo umano è un peptide costituito da 84 aminoacidi (1-84) che stimola l'osteogenesi con un'azione diretta sugli osteoblasti e aumenta sia l'assorbimento intestinale che il riassorbimento tubulare di calcio, promuovendo l'eliminazione renale di fosfati.

Il Teriparatide è un peptide ricombinante contenente i primi 34 aminoacidi (1-34) del PTH, che ne rappresentano la sequenza biologicamente attiva.

Entrambe queste molecole possono essere utilizzate nella terapia dell'osteoporosi secondo le indicazioni poste dalla nota 79, in particolare:

- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento da almeno un anno con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato + vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore;
- soggetti, anche mai trattati in precedenza con gli altri farmaci della nota 79, che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale.

Il Teriparatide, inoltre, può essere utilizzato nella cosiddetta "osteoporosi da glucocorticoidi" complicata, e cioè in soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di un anno con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.

La nota 79, in questi casi, si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano.

Da quanto detto si evince che attualmente questi farmaci sono riservati a soggetti con una osteoporosi severa e ad elevato rischio di incorrere in nuove fratture da fragilità. L'elevato costo delle due molecole e le non molte evidenze riguardanti la loro sicurezza a lungo termine ne limitano inoltre un'eventuale prescrivibilità prolungata.

La definizione di severità delle fratture vertebrali si basa attualmente sul metodo semiquantitativo di Genant, che classifica le vertebre in normali, borderline, fratture lievi, fratture moderate e fratture gravi in base alla percentuale di riduzione di una altezza vertebrale rispetto a quella della vertebra sana. La precisione e la riproducibilità di questo metodo è tuttavia dipendente dall'esperienza dell'osservatore.

La nota 79, pertanto, limita la prescrivibilità a un ristretto numero di soggetti, ritenuti più a rischio fratturativo, sebbene nell'identificazione di questi soggetti venga lasciato spazio all'interpretazione del clinico. Infatti, lo specialista che si occupa di osteoporosi può non lasciare al solo giudizio del radiologo la diagnosi di frattura vertebrale da fragilità ed interpretare criticamente i radiogrammi. In particolare, nel caso dell'esame morfometrico (la morfometria vertebrale è attualmente il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio delle fratture vertebrali), spesso il radiologo refertante non è al corrente del motivo specifico della richiesta dell'esame. Pertanto, in assenza di una stretta collaborazione con il radiologo, il clinico può valutare qualitativamente e quantitativamente le singole vertebre del tratto dorso-lombare e decidere di trattare tutti i casi che presentino fratture vertebrali di grado moderato-severo. La difficoltà del clinico sta nel discriminare le fratture da fragilità da quelle di altra origine. In questo caso sarebbe ancor più auspicabile una collaborazione con lo specialista radiologo, specie se esperto in patologia dell'osso.

Concludendo, la terapia dell'osteoporosi severa si avvale di queste due molecole, il cui utilizzo è limitato dalla nota 79, che riducono l'incidenza di nuove fratture in pazienti ad elevato rischio. Attualmente la diagnosi di frattura vertebrale di grado moderato-severo richiede l'integrazione di un giudizio clinico e di uno radiologico, al fine di ottenere una corretta diagnosi differenziale tra le diverse cause di frattura e di poter eseguire un corretto iter terapeutico e di follow-up clinico.

Fabio Vescini
Diagnosi e Cura dell'osteoporosi - San Donà del Piave

Esistono oggi in commercio due farmaci, entrambi ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante, che possono essere definiti anabolizzanti ossei: il teriparatide [rhPTH(1–34)] e il paratormone 1-84 [PTH 1–84]. Il primo è costituito dai primi 34 aminoacidi della porzione amino-terminale del PTH umano, mentre il secondo rappresenta la molecola intatta dell'ormone.
L'osteoblasto rappresenta il principale bersaglio osseo di questi farmaci; essi sono infatti in grado di stimolare l'attivazione di geni necessari per le funzioni degli osteoblasti maturi, aumentare il numero degli osteoblasti, diminuirne l'apoptosi e aumentarne l'attività osteoformativa. Recenti studi hanno dimostrato che, almeno per teriparatide, una delle principali azioni anaboliche si estrinseca attraverso la stimolazione della maturazione dei precursori osteoblastici.
All'iniziale azione osteo-formativa, derivante dalle azioni sopra descritte, consegue un'induzione dell'osteoclastogenesi, mediata dall'aumento della produzione osteoblastica di RANK-L. Questa citochina è un potente stimolatore del reclutamento, della differenziazione, della maturazione e dell'attivazione dei precursori osteoclastici.
Il risultato finale di queste due azioni combinate costituisce la cosiddetta "anabolic window", che rappresenta il periodo temporale durante il quale il processo di rimodellamento osseo resta disaccoppiato in favore della osteo-formazione.
Sulla base di queste premesse fisiopatologiche sono stati disegnati gli studi registrativi, che hanno dimostrato come sia teriparatide, sia PTH 1-84 siano in grado di aumentare significativamente la massa ossea e, soprattutto, producano una significativa riduzione delle fratture vertebrali. Per teriparatide è stato anche dimostrato un effetto anti-fratturativo sulle fratture non vertebrali, mentre il PTH 1-84 si è dimostrato efficace in questo tipo di fratture solo in un'analisi post-hoc. Nessuno dei due farmaci ha mostrato effetti sulla riduzione del rischio di frattura del femore, poiché gli studi registrativi non presentavano un disegno adeguato al raggiungimento di questo end-point sia per la bassa potenza statistica, sia per la breve durata (18 mesi). Da studi di confronto, tuttavia, è emerso chiaramente che questi farmaci esplicano effetti maggiori, in termini di aumento della massa ossea e di riduzione delle fratture da fragilità ossea, rispetto all'alendronato, capostipite dei farmaci anti-riassorbitivi ossei.
Inoltre, i protocolli di estensione, fino a 24 mesi, ne hanno confermato l'efficacia clinica sugli end-point primari e secondari (riduzione delle fratture da fragilità e aumento della massa ossea).
Infine va ricordato che gli studi di associazione fra teriparatide e alendronato, contrariamente a quanto sospettato sulla base del meccanismo d'azione di questi farmaci, hanno messo in evidenza una riduzione dell'efficacia di teriparatide quando somministrato insieme al bisfosfonato.
La nuova nota 79, emanata dall'AIFA il 7 giugno 2011, prevede la prescrivibilità di teriparatide e PTH 1-84, per un periodo massimo di 24 mesi, nei pazienti con osteoporosi più grave e quindi a maggiore rischio di nuove fratture; questi pazienti sono identificabili in base alle seguenti caratteristiche:

- pazienti con frattura vertebrale moderata/severa, trattati con uno degli altri farmaci della nota 79, che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata/severa oppure in una frattura di femore;
- pazienti, anche mai trattati, che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe o di femore;
- pazienti, anche mai trattati, che si presentano con 2 fratture vertebrali severe e una frattura di femore.

Inoltre teriparatide trova indicazione anche nei pazienti di età superiore ai 50 anni, in trattamento da più di 12 mesi con prednisone (> 5 mg/die o dosi equivalenti di altri corticosteroidi) che presentino una frattura vertebrale severa oppure 2 fratture vertebrali moderate.
In tutti i casi sopra riportati la nota si applica su diagnosi di un centro prescrittore che è tenuto a compilare un piano terapeutico della durata di 6 mesi, prolungabile per altre 3 volte, fino ad un massimo di 24 mesi.
In conclusione, gli anabolizzanti ossei rappresentano il trattamento di scelta per l'osteoporosi post-menopausale severa e, teriparatide può anche essere prescritto ai maschi e ai pazienti in terapia con glucorticoidi. È molto importante che i medici, particolarmente quelli che esercitano nei centri prescrittori, abbiano un atteggiamento uniforme nei confronti dell'osteoporosi severa con l'applicazione stretta della nota 79, dato che non è infrequente vedere pazienti pluri-fratturati trattati con anti-riassorbitivi, anziché con farmaci anabolizzanti ossei.

Bibliografia

- Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. Endocrinology 1995, 136: 3632-8.
- D'Amelio P, Tamone C, Sassi F, et al. Teriparatide increases the maturation of circulating osteoblast precursors. Osteoporos Int 2011 May 27 [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00198-011-1666-2.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001, 344: 1434-41.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003, 18: 9-17.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007, 357: 2028-39.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007, 146: 326-39.

Aula 4
Controllo delle complicanze del diabete: tra Scilla e Cariddi?

Quali obiettivi terapeutici per la riduzione delle complicanze?

Francesco Calcaterra
Schio

Contributo non pervenuto

Importanza del controllo glicemico globale

Camillo Giammartino
Terni

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Edoardo Guastamacchia
Bari

Aula 5
L'approccio dell'endocrinologo ai disturbi idro-elettrolitici

Un caso di iponatremia

Fabrizio Losurdo, Vincenzo Triggiani
U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

Caso clinico. Uomo di 64 aa, lamenta lo sviluppo di letargia, astenia, cadute frequenti, deficit mnesico, tosse e dispnea da sforzo, comparsi gradualmente nel giro di circa 3 settimane. La sua anamnesi è positiva per ipertensione (in terapia con idroclorotiazide), BPCO (in terapia con salmeterolo) e depressione maggiore in terapia con citalopram. Attualmente fuma 20 sigarette/die e beve circa 5 birre/die. All'osservazione si presenta vigile ed orientato ma lento all'eloquio. Gli esami ematochimici rivelano una sodiemia di 118 mEq/L. Il paziente si presenta a visita endocrinologica specialistica su consiglio del proprio medico curante.

Quali sono le ipotesi diagnostiche?
Quali ulteriori esami chiedereste?
Quali opzioni terapeutiche adottereste?

Il primo approccio ad un paziente che si presenta con iponatremia sintomatica mira a confermare l'iponatremia ed inquadrarla dal punto di vista eziopatogenetico e clinico, al fine di decidere se è necessario trattarla e come.

Se un secondo dosaggio della sodiemia ne conferma il valore, l'iponatremia in questione va inquadrata sulla base dell'osmolalità plasmatica e della determinazione clinica dello status volemico. Esistono forme di iponatremia associate ad iperosmolalità (es: in corso di iperglicemia, infusione di mannitolo o di Ig con saccarosio) e forme associate ad osmolalità normale (es: post-irrigazione con soluzioni a base di glicina durante laparoscopia o resezione transuretrale e pseudoiponatremie in corso di marcata iperlipidemia o gammopatia monoclonale con iperproteinemia). Tuttavia, la gran parte delle forme di iposodiemia è ipo-osmolale (< 286 mOsm/Kg_{H2O}). Queste ultime possono essere divise in 3 gruppi sulla base della determinazione clinica dello status volemico:

- forme ipervolemiche (edemi declivi, ascite, congestione polmonare), che includono l'iponatremia da scompenso cardiaco, cirrosi o insufficienza renale cronica in fase avanzata;
- forme ipovolemiche (ipotensione o normotensione in iperteso, tachicardia, contrazione diuresi, riduzione peso, mucosa orale disidratata, sete), che includono le iponatremie da perdita renale (es: diuretici, nefropatie salt-wasting, ipocortisolismo) caratterizzate da sodiuria > 40 mEq/L, e quelle da perdite extra-renali (es: perdite gastrointestinali, mucocutanee o pancreatite), caratterizzate da sodiuria < 20 mEq/L;
- forme euvolemiche, che includono le iponatremie associate ad endocrinopatie (ipotiroidismo, iposurrenalismo, secrezione paraneoplastica di ANP), le Sindromi da Inappropriata AntiDiuresi (SIAD), per lo più conseguenti a pneumopatie, encefalopatie o farmaci (es: anti-depressivi, antipsicotici, anti-epilettici, DDAVP) e le intossicazioni da acqua, che possono a loro volta scaturire da un'eccessiva infusione di liquidi ipotonici, da una polidipsia primaria, da una dieta povera di soluti come nei grandi consumatori di birra o dalla perdita transcutanea (sudore) o gastroenterica (diarrea) di sodio associata all'assunzione p.o. di liquidi ipotonici (es: acqua).

Un altro aspetto da valutare nell'inquadramento di un'iponatremia è la presenza o meno di manifestazioni cliniche, la loro entità e rapidità di insorgenza. L'iponatremia, infatti, può associarsi a manifestazioni aspecifiche, prevalentemente neurologiche, dovute per lo più a rigonfiamento cellulare ed edema cerebrale. Nelle forme ad insorgenza acuta (< 48 ore) si sviluppano inizialmente nausea e malessere, che possono evolvere in cefalea, letargia, convulsioni, coma e arresto respiratorio, anche per valori di sodiemia di 115-120 mEq/L. Se l'iponatremia insorge più lentamente, si attivano meccanismi di adattamento basati sul rilascio da parte delle cellule cerebrali di soluti organici osmoticamente attivi, che richiamano acqua dal liquido intra-cellulare opponendosi al rigonfiamento del parenchima cerebrale. Pertanto, le forme croniche sono generalmente asintomatiche per valori di sodiemia > 130 mEq/L (iposodiemia cronica lieve), paucisintomatiche (astenia, deficit di attenzione e memoria, instabilità posturale, nausea, sonnolenza, crampi) per valori di 120–130 mEq/L (iposodiemia cronica moderata) e possono mostrare sintomi neurologici più rilevanti (letargia, convulsioni, coma) solo per valori < 120 mEq/L (iposodiemia cronica grave), in genere in associazione a comorbilità acute come disidratazione, febbre o insufficienza respiratoria in grado di esacerbare le manifestazioni cliniche dell'iponatremia.

L'inizio di una terapia è indicato in caso di pazienti sintomatici o nei casi di iponatremia grave. L'approccio terapeutico dipende dal tipo di iposodiemia:

- nelle forme ipovolemiche la prima scelta è il ripristino della volemia con infusione di soluzione fisiologica;
- nelle forme ipervolemiche l'approccio ideale è il trattamento della patologia di base, tenendo presente che una sodiemia < 130 mEq/L in caso di cirrosi o scompenso cardiaco è indicativa di malattia in fase terminale;
- nelle forme euvolemiche ad insorgenza acuta o con manifestazioni cliniche gravi (convulsioni, stupor, coma) l'approccio più usato è l'infusione di soluzione salina al 3% (ad una velocità in mL/h pari al peso in kg del paziente), da titolare monitorando la ionemia ogni 2-3 ore;
- nelle forme euvolemiche croniche moderate, invece, si può usare come primo approccio la restrizione idrica a 800–1000 mL/die, seguita, in caso di inefficacia, dall'associazione di sodio cloruro per os ed eventualmente di un diuretico dell'ansa per ridurre la capacità di concentrazione delle urine.

Un nuovo approccio terapeutico, disponibile in Italia per le forme secondarie a SIAD, è rappresentato dal tolvaptan, antagonista del recettore V_2. Il dosaggio di partenza è di 15 mg/die po, da titolare monitorando la sodiemia ogni 2-4 ore fino ad un dosaggio massimo di 60 mg/die.

In ogni caso l'obiettivo della terapia è di aumentare la sodiemia di massimo 10 mEq/L nelle prime 24 ore e di massimo 18 mEq/L nelle prime 48 ore, perché incrementi più rapidi possono determinare danni neurologici permanenti per sindrome da demielinizzazione osmotica. La terapia va sospesa quando i sintomi sono risolti e la sodiemia è > 125-130 mEq/L.

Bibliografia

- Sterns R. Overview of the treatment of hyponatremia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
- Verbalis JG, et al. Hyponatraemia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. Amer J Med 2007, 120 Suppl 1: S1-21.
- Zeidel ML. Hyponatremia: mechanisms and newer treatments. Endocr Pract 2010, 16: 882.

Un caso di iperpotassiemia

Nicola Antonio Martino, Vincenzo Triggiani
U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

Caso clinico: maschio, 28 aa, 79 kg, BMI 27 kg/m².

Anamnesi: riferito scarso rendimento in età scolastica (sindrome da deficit di attenzione e iperattività). Ipotiroidismo primario da tiroidite cronica autoimmune, esordito all'età di 19 anni, in trattamento sostitutivo con Levotiroxina 75 µg/die. M. di Crohn dall'età di 26 anni, in terapia con Mesalazina.

Negli ultimi 4 mesi, per la presenza di parestesie degli arti inferiori, si sottopone a EMG arti inferiori e superiori, con riscontro di segni elettrofisiologici di polineuropatia sensitivo-motoria infiammatoria cronica di tipo demielinizzante. Una visita neurologica consiglia il dosaggio di vitamina B12, B6, tiamina, protoporfirine, sierologia per HIV, elettroforesi proteica, autoimmunità ad ampio spettro (connettiviti e vasculiti), markers neoplastici, RMN encefalo, esame del liquor. Gli esami risultano tutti nella norma: si escludono le neuropatie associate a sclerosi multipla, ipovitaminosi, malattie autoimmuni (Guillan-Barrè), paraneoplastiche.

Venti giorni prima: addome acuto con alvo chiuso, per cui viene eseguita in urgenza resezione per via laparotomica di ansa intestinale ileale (stenosi da Crohn). Decorso postoperatorio complicato da stato settico, trattato con poliantibiotico-terapia. Tre giorni dopo la dimissione, insorgenza di astenia profonda, toracoalgia atipica, debolezza muscolare e parestesie arti inferiori. Il paziente si rivolge al P.S.: riscontro di iperpotassiemia (K: 7.8 mEq/L). Una consulenza esclude complicazioni di tipo chirurgico. Viene ricoverato c/o U.O. di Endocrinologia.

Esame obiettivo: paziente vigile e orientato; cute e mucose lievemente disidratate, PA 105/75 mmHg, FC 88 bpm, SaO_2 98% (in AA), FR 14/min, TC 36.8°C; EOC: toni ritmici, validi; EOR: murmure vescicolare su tutti i campi polmonari; EOA; addome piano, trattabile, non dolente alla palpazione; EON: poriflessia rotulea bilaterale, sensibilità tattile (monofilamento) e vibratoria (diapason) ridotte bilateralmente.

ECG: tachicardia sinusale (115 bpm), allargamento del QRS (200 msec) e onde T "alte". Rx diretta addome (in PS): non si osservano livelli idro-aerei, non aria libera subfrenica, meteorismo intestinale.

Esami di laboratorio all'ingresso: sodiemia 138 mEq/L (135-150), potassiemia 7.8 mEq/L (3.5-5.0), cloremia 100 mEq/L (98-107), pH venoso 7.32 (7.34-7.43), bicarbonati 21 mEq/L (21-32), pCO_2 36 mmHg (38-50), osmolarità sierica 263 mosm/kg (285-315), glicemia 68 mg/dL (70-110), creatininemia 0.9 mg/dL (0.8-1.3), enzimi cardiospecifici negativi; lieve anemia normocitica normocromica; modesto incremento dell'azotemia; funzione epatica nella norma.

Quali sono le ipotesi diagnostiche?

Quali ulteriori esami chiedereste?

In attesa degli esami diagnostici di approfondimento richiesti, allo scopo di ottenere un effetto di stabilizzazione di membrana, si somministra calcio gluconato 10%,1 fl da 10 mL in 50 mL di soluzione fisiologica e.v. in 10 minuti con miglioramento rapido, già dopo 30 min, del tracciato ECG ("tachicardia sinusale, 99 bpm, QRS 100 msec).

Quali altre opzioni terapeutiche adottereste?

Bibliografia

- Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Boscaro M. Ipo- e iperpotassiemie nella pratica clinica: percorsi diagnostici e terapeutici. L'Endocrinologo 2009, 10: 2-15.
- Joyce C, et al. Hyperkalemia. Am Fam Phys 2006, 73: 283-90.

Aula 6
Gestione degli adenomi ipofisari aggressivi: approccio integrato

Imaging

Franco Alessandrini
UO Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona

Gli adenomi ipofisari aggressivi sono tumori caratterizzati generalmente da una crescita rapida e disorganizzata, che determina progressiva infiltrazione, inglobamento e dislocazione delle strutture limitrofe. Il comportamento biologico è istologicamente caratterizzato da aumentata cellularità, pleiomorfismo ed abbondanti mitosi.

Il ruolo della **Risonanza Magnetica** (RM), considerata ormai la metodica di elezione per la valutazione delle patologie della regione sellare, non si limita alla visualizzazione ed identificazione del tumore, ma comprende una precisa tipizzazione e bilancio topografico che condiziona l'approccio terapeutico. Fondamentale è inoltre il ruolo della RM nel follow-up dopo terapia (medica, chirurgica o radiante). Dal punto di vista della semeiotica RM, il macrodenoma invasivo si presenta (rispetto alla ghiandola residua, che sovente non è ben riconoscibile) come una massa di intensità di segnale leggermente ridotta in T1 (relativo iposegnale) e minima iperintensità in T2; tali caratteristiche variano comunque in rapporto all'omogeneità o meno della lesione. Infatti, la presenza di aree di involuzione necrotica o cistica conferisce una disomogeneità di segnale tale da condizionare un netto iposegnale in T1 e marcata iperintensità in T2. Le calcificazioni, presenti nel 10% circa delle lesioni, si manifestano come aree di basso segnale in T2 e sono meglio valutabili con sequenze GRE T2 o, meglio ancora, con la Tomografia Computerizzata (TC). Negli adenomi invasivi si riscontrano di frequente componenti emorragiche (maggiormente nei prolattinomi, dopo terapia con bromocriptina), che all'esame diretto si manifestano con iperintensità di segnale in tutte le sequenze utilizzate, in particolare in quelle T1-dipendenti, in rapporto alla presenza di prodotti di degradazione dell'emoglobina (metaemoglobina libera). Dopo somministrazione di mdc ev, l'adenoma invasivo mostra una netta accentuazione di contrasto: bisogna comunque ricordare che l'impregnazione, più lenta rispetto al parenchima ghiandolare sano, si presenta disomogenea nel caso di componenti intra-tumorali cistiche, necrotiche, calcifiche o emorragiche. Qualora disponibile, l'utilizzo di tecnica di acquisizione dinamica, con somministrazione del mezzo di contrasto in bolo con iniettore abbinato a sequenza di imaging veloce, consente una migliore delineazione dei margini della componente lesionale rispetto al tessuto ghiandolare indenne residuo. Nel contesto del cavo sellare il tumore provoca dislocazione controlaterale della ghiandola e del peduncolo e fenomeni di riassorbimento delle pareti ossee, con conseguente ampliamento delle pareti della sella turcica; per questi motivi, nell'ambito di una "stadiazione" radiologica conviene associare integrazione diagnostica mediante **Tomografia Computerizzata**, che presenta una maggiore sensibilità verso le componenti a tenore calcifico.

In base alla direzione di sviluppo o espansione si distinguono adenomi invasivi a sviluppo infrasellare, sovrasellare e parasellare.

- Le lesioni a sviluppo infrasellare si sviluppano verso il basso, innicchiandosi nello sfenoide o nei seni sfenoidali sottostanti; in alto non superano generalmente il diaframma sellare.

- Gli adenomi a sviluppo sovrasellare interessano in prima istanza il chiasma ed i nervi ottici, che appaiono dislocati verso l'alto; successivamente viene coinvolto il pavimento del terzo ventricolo, che viene sollevato. Le forme più voluminose giungono a comprimere il forame di Monro con conseguente idrocefalo biventricolare.
- Vi sono poi macroadenomi a sviluppo sovra ed infrasellare. A livello dell'aditus sellare il macroadenoma a sviluppo sovrasellare spesso viene "costretto" dal diaframma meningeo, per cui assume un aspetto a "clessidra".
- Oltre che verso l'alto la lesione può svilupparsi anteriormente, scavalcando il tubercolo sellare o, posteriormente e verso il basso, infiltrando il clivus.
- Gli adenomi invasivi a sviluppo para o laterosellare, prevalente od esclusivo, interessano il seno cavernoso. L'invasione del seno cavernoso è un indice prognostico sfavorevole, perché di solito associato a comportamenti biologici più aggressivi e ad una più difficile eradicazione chirurgica. Alla RM tale invasione si manifesta con aumento di volume del seno, che appare occupato da tessuto isointenso nelle sequenze T1-pesate ed iso-ipointenso in T2. Dopo iniezione di mdc, il seno invaso si impregna meno intensamente di quello controlaterale normale. Il tessuto adenomatoso spesso disloca o ingloba il sifone carotideo nel tratto intracavernoso o sovraclinoideo ma, a differenza dei meningiomi del seno cavernoso, non determina mai stenosi del lume vasale.

Gli adenomi ipofisari con predominanti sintomi da compressione (cosiddetti "non secernenti") devono essere differenziati da altre possibili masse che possono insorgere nella regione sellare e soprattutto da lesioni iuxtasellari ma con sviluppo intrasellare, in particolare dai craniofaringiomi e dai meningiomi parasellari. Altra categoria di tumore che entra in diagnosi differenziale con gli adenomi ipofisari invasivi è il cordoma del clivus; spesso si documentano lesioni adenomatose che sovvertono e sostituiscono il clivus, con esteso rimaneggiamento strutturale osseo, giungendo caudalmente a lambire il forame magno.

Nei controlli dopo terapia medica o chirurgica la RM è la tecnica di elezione per la ricerca di eventuale residuo o recidiva. La valutazione RM post-operatoria può risultare difficoltosa se non si conoscono le tecniche chirurgiche: le difficoltà principali risiedono nel differenziare i materiali di tamponamento o zaffamento (spongostan, tessuto muscolare o adiposo) da residui o recidive lesionali da ricercare, soprattutto, in regioni di difficile approccio chirurgico (ad esempio, nel seno cavernoso o a livello del clivus). I materiali tamponanti, che tipicamente riempiono le vie di accesso, possono presentare basso segnale (ad esempio il tessuto muscolare) o alto segnale (ad esempio, il tessuto adiposo). Bisogna comunque ricordare che il tessuto muscolare mostra una netta accentuazione di contrasto dopo somministrazione di Gadolinio, così come le recidive ed i residui lesionali, rendendo difficile la diagnosi differenziale.

Bibliografia

- Scott W. Atlas, "Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine", 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Ruolo della neurochirurgia

Marco Vindigni, Franco Grimaldi*, Miran Skrap
*Unità Operativa di Neurochirurgia, *S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine*

Introduzione. Gli adenomi ipofisari rappresentano circa il 15% di tutti i tumori intracranici, sebbene la frequenza possa essere considerata ancora più elevata, in quanto sia studi autoptici che di Risonanza Magnetica Cerebrale hanno dimostrato la presenza di adenomi ipofisari in circa il 15% dei soggetti normali. Gli adenomi ipofisari sono lesioni espansive benigne, a crescita lenta, con inizio da una porzione della ghiandola ipofisaria (più frequentemente dalla adenoipofisi). Tra questi, alcuni rari casi vengono definiti come Adenomi Ipofisari Aggressivi. In letteratura non è presente una chiara definizione universalmente accettata di adenoma ipofisario aggressivo; viene considerato come tale quando si riscontrano estensione ed infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti alla sella turcica (estensione parasellare verso il seno cavernoso, retrosellare verso il clivus e sovrasellare verso il chiasma ottico e il III ventricolo), crescita rapida e resistenza alle terapie standard. Nella più recente classificazione WHO dei tumori ipofisari (2004) gli adenomi vengono distinti in tipici ed atipici (o aggressivi); quelli atipici presentano le seguenti tre caratteristiche: 1) invasività delle strutture circostanti; 2) indice di proliferazione > 3%; 3) rilevante espressione di p53. Negli adenomi ipofisari aggressivi la rimozione chirurgica non è quasi mai radicale, appunto per l'estensione e l'infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti. L'approccio terapeutico (spesso non risolutivo) necessita pertanto di un stretta collaborazione multidisciplinare tra diverse figure specialistiche: il neurochirurgo (per l'intervento chirurgico), l'endocrinologo (per la terapia medica sostitutiva), l'anatomopatologo (per una precisa definizione istologica), il radioterapista (per eventuale terapia radioterapica e/o radiochirurgica) e l'oncologo per eventuale chemioterapia.

Materiali e metodi. La nostra esperienza si basa su una serie consecutiva di 314 adenomi ipofisari operati, con età media di 52.4 anni (compresa tra 16 ed 84 anni). Di questi 27 rientrano nella classificazione degli adenomi ipofisari aggressivi (adenomi giganti, con estensione e infiltrazione parasellare). Dal punto di vista funzionale risultano: 16 non secernenti, 7 PRL-secernenti e 4 GH-secernenti. L'approccio chirurgico è stato: in 20 casi trans-cranico mediante approccio fronto-temporale; in 5 casi doppio, trans-naso-sfenoidale e trans-cranico mediante craniotomia fronto-temporale; in 2 casi solo trans-naso-sfenoidale (adenomi PRL-secernenti). In tutti gli interventi ci si è avvalsi dell'utilizzo del Neuronavigatore. Il quadro clinico all'ingresso era caratterizzato da: calo del visus e riduzione del campo visivo e disturbi endocrinologici (ipopituitarismo).

Risultati. Nei 27 casi di adenomi ipofisari giganti aggressivi, in 15 l'asportazione è risultata macroscopicamente radicale, mentre negli altri 12 parziale. Per tutti i pazienti è stata eseguita valutazione endocrinologica pre e post-operatoria per la gestione della terapia medica sostitutiva. In 24 pazienti si è ottenuto un miglioramento dei disturbi visivi, mentre in 3 pazienti i disturbi del visus sono rimasti invariati; in 18 pazienti persistenza di ipopituitarismo; in 12 pazienti quadro di diabete insipido transitorio.

Conclusioni. L'intervento chirurgico, per le caratteristiche di estensione ed infiltrazione delle strutture circostanti la regione sellare, spesso non risulta radicale. Pertanto, nel trattamento degli adenomi ipofisari risulta imprescindibile la collaborazione multidisciplinare di diverse figure specialistiche (neurochirurgo, endocrinologo, anatomopatologo, radioterapista ed oncologo).

Terapia medica

Roberto Baldelli
UOSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Gli adenomi ipofisari sono neoplasie generalmente considerate benigne, anche se circa il 45–55% dei casi si presenta con invasione di seno sfenoidale, seno cavernoso o dura madre. L'adenoma ipofisario aggressivo è caratterizzato da un punto di vista clinico da infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti, rapida crescita e resistenza alle terapie standard sia mediche che chirurgiche. In passato era stato introdotto il concetto di adenoma ipofisario atipico, che doveva cercare di identificare i tumori a comportamento clinico incerto. Tuttavia, successivamente, si è evidenziato che non esiste una corrispondenza diretta fra l'adenoma aggressivo e quello atipico, rendendo in questo modo molto complicato il raffronto fra le varie casistiche anatomopatologiche e cliniche. In ogni caso, gli adenomi ipofisari vengono descritti come aggressivi sulla base di diverse caratteristiche, quali l'indice di proliferazione elevato ed il breve tempo che intercorre tra l'intervento e la recidiva post-chirurgica. Solo lo 0.2% di tutti i tumori ipofisari sono considerati maligni ed in letteratura sono stati descritti un totale di circa 92 casi classificabili come tali. Le caratteristiche di un adenoma ipofisario aggressivo sono rappresentate dalla presenza di:

- recidiva dopo trattamento chirurgico;
- resistenza al trattamento farmacologico specifico.

La presenza di un Ki-67 elevato è sempre indice di una potenziale aggressività dell'adenoma, anche se recentemente sono stati messi in evidenza altri markers, come la presenza di metilazione dell'enzima O6-metilguanina-DNA-metiltrasferasi (MGMT) che sembra essere presente negli adenomi ipofisari con comportamento aggressivo. Sempre più ci si orienta nel definire anche in ambito di ricerca di base l'identificazione di fattori prognostici specifici attraverso lo studio di markers di proliferazione (Ki-67), di differenziamento fenotipico (fattori di trascrizione, precursori delle tropine ipofisarie) e di aggressività (p53, EGF-R, ormoni steroidei gonadici, EGF, p16 e AIP).

L'approccio terapeutico agli adenomi ipofisari aggressivi prevede trattamenti specifici quali l'utilizzo degli analoghi della somatostatina ad alto dosaggio, l'associazione di analogo della somatostatina e dopaminergico (chimere), l'antagonista recettoriale del GH, pegvisomant, in caso di adenomi ipofisari GH-secernenti resistenti ai comuni trattamento con analoghi della somatostatina, oppure l'introduzione recente della temozolomide per gli adenomi che esprimono la metilazione dell'enzima MGMT. In ogni caso la difficoltà ad inquadrare in modo chiaro tali adenomi a comportamento aggressivo sulla base di caratteristiche specifiche, spiega l'obiettiva difficoltà a paragonare le risposte terapeutiche e la prognosi a distanza di questi pazienti. È pertanto auspicabile il tentativo di uniformare da un punto di vista istopatologico e clinico la definizione di adenoma ipofisario aggressivo, rendendo tale definizione più omogenea e precisa, in modo da meglio definire specifici protocolli di tipo diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

- Madsen H, Borges TM, Knox AJ, et al. Giant pituitary adenomas: pathologic-radiographic correlations and lack of role for p53 and MIB-1 labeling. Am J Surg Pathol 2011, 35: 1204-13.
- Moshkin O, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Aggressive silent corticotroph adenoma progressing to pituitary carcinoma. The role of temozolomide therapy. Hormones (Athens) 2011, 10: 162-7.
- Raef H, Zou M, Baitei EY, et al. A novel deletion of the MEN1 gene in a large family of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) with aggressive phenotype. Clin Endocrinol (Oxf) 2011 May 31.
- McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. Eur J Clin Invest 2011 Apr 18.
- Colao A, Grasso LF, Pivonello R, Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors. Expert Opin Pharmacother 2011, 12: 1561-70.

Radioterapia

Giuseppe Minniti
Cattedra di Radioterapia, Università di Roma Sapienza, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ospedale Sant'Andrea

Introduzione. La definizione di adenoma ipofisario aggressivo è tuttora oggetto di dibattito, tuttavia in generale si considerano adenomi aggressivi quelli caratterizzati da rapida crescita ed infiltrazione delle strutture circostanti la regione sellare e che non rispondono alle terapie standard. Il trattamento di questi adenomi è in genere più aggressivo e, dopo fallimento della chirurgia e delle terapie mediche, spesso si ricorre alla terapia radiante, laddove la chemioterapia ha per il momento un ruolo pressocché sperimentale.

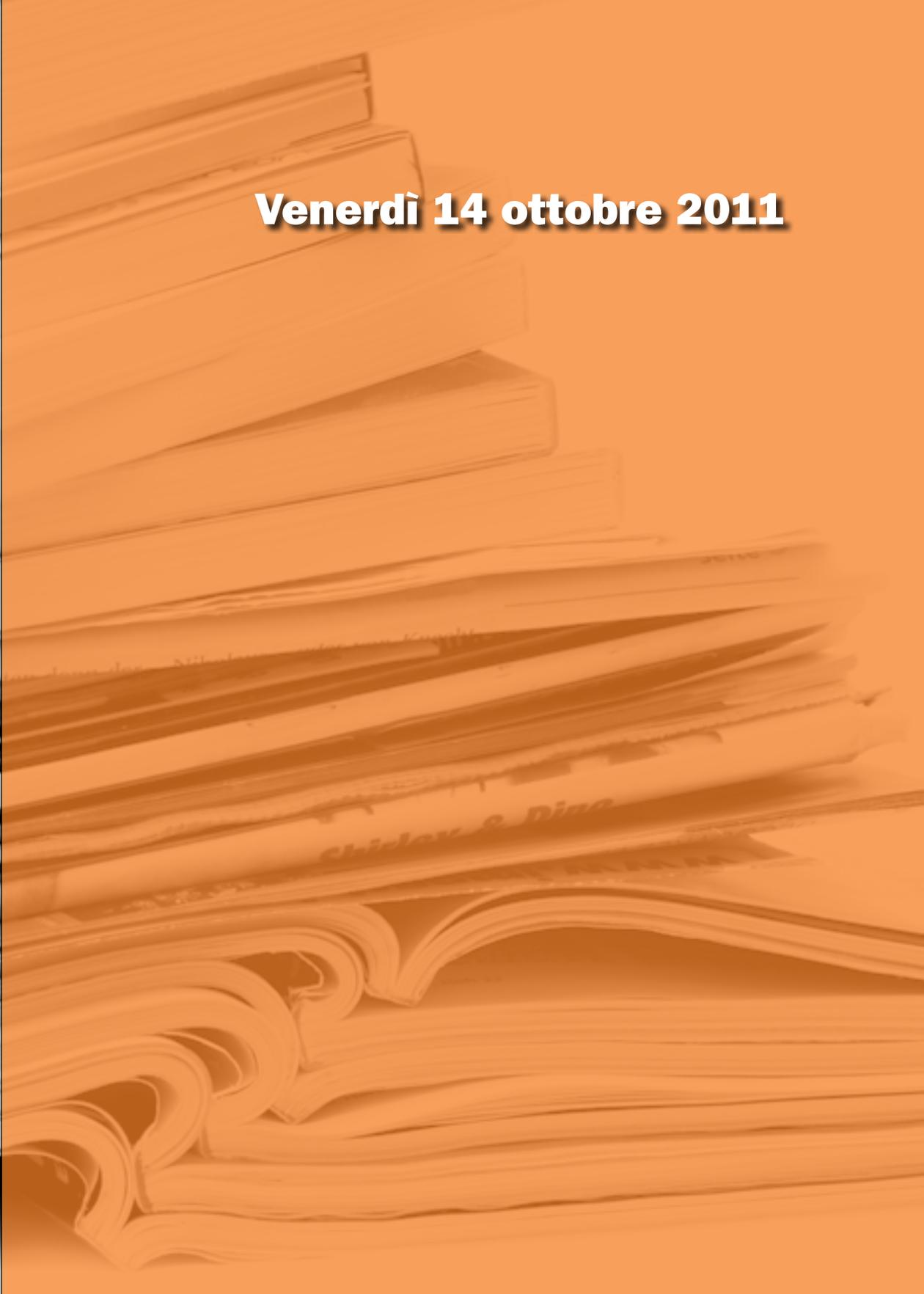
Tecnica. Lo scopo della moderna radioterapia è quello di somministrare la massima dose di radiazioni al tumore, cercando di ridurre la quota di tessuto cerebrale normale irradiato ad alte dosi (1,2). Questo è possibile grazie all'accurata localizzazione del tumore con immagini di risonanza magnetica (RM) e tomografia computerizzata (TC), ad una migliore immobilizzazione del paziente, alla pianificazione del trattamento in 3-D, ed al miglioramento delle tecniche che consentono una somministrazione localizzata delle radiazioni. Le tecniche stereotassiche rappresentano un'evoluzione della radioterapia conformazionale, con ulteriori miglioramenti nell'immobilizzazione del paziente, nell'imaging e nella somministrazione della dose radiante. La radioterapia stereotassica può essere effettuata come trattamento in singola frazione (radiochirurgia) o come trattamento frazionato. La radiochirurgia, che può essere somministrata utilizzando una sorgente di cobalto (Gamma Knife) o un acceleratore lineare, è generalmente effettuata con il paziente immobilizzato in un casco stereotassico che viene fissato al cranio con delle viti in anestesia locale, permettendo un'accuratezza del posizionamento inferiore al millimetro. Nella radioterapia stereotassica frazionata viene usato un casco riposizionabile o una maschera termoplastica di alta precisione, con un'accuratezza della metodica nella regione di 1-1.5 mm. Più recentemente è stato impiegato per l'esecuzione della radiochirurgia stereotassica un sistema radiochirurgico robotizzato immagine-guidato (Cyberknife). La posizione e i movimenti del paziente, che viene fissato con una normale maschera termoplastica, vengono misurati da due camere a raggi X diagnostiche e comunicanti in tempo reale al braccio robotico. Il sistema ottiene lo stesso livello di precisione della radiochirurgia, tuttavia con il vantaggio che può essere utilizzato per trattamenti in più frazioni nei pazienti non trattabili con radiochirurgia. Nella pratica clinica la radiochirurgia viene in genere impiegata con relativa sicurezza in lesioni di diametro massimo di 2.5-3 cm, distanti almeno 3-5 mm da strutture critiche. Al contrario, non vi è restrizione nella grandezza dei tumori che possono essere irradiati con la radioterapia stereotassica frazionata, poiché la dose radiante totale somministrata è nell'ambito delle dosi di tolleranza previste per le normali strutture cerebrali, compreso l'apparato ottico.

Risultati. La radioterapia a dosi di 45-50 Gy in 25-30 frazioni è generalmente usata in pazienti con adenomi ipofisari residui o reci-

divanti dopo chirurgia, con lo scopo di prevenire la crescita tumorale e normalizzare gli elevati livelli ormonali. Ampie casistiche hanno valutato l'efficacia della radioterapia nei tumori ipofisari, riportando un controllo locale dell'80-90% a 10 anni e del 75-90% a 20 anni, tuttavia non vi sono dati specifici sul trattamento radiante degli adenomi ipofisari "aggressivi" (1,2). Nei pazienti con adenomi ipofisari secernenti lo scopo della radioterapia è anche quello di normalizzare l'ipersecrezione ormonale. La normalizzazione dei livelli di GH/IGF-I nell'acromegalia è del 30-50% a 10 anni e tale proporzione aumenta nel tempo. L'irradiazione ipofisaria in pazienti con sindrome di Cushing è altamente efficace, permettendo una normalizzazione dei livelli di ACTH e cortisolo del 70-80% entro 3 anni dal trattamento. La radioterapia viene usata solo occasionalmente in pazienti con prolattinoma resistenti alla terapia medica con un controllo della secrezione ormonale del 30-50%.La tossicità della radioterapia è bassa, con un'incidenza riportata di neuropatia ottica, risultante in deficit visivi, nell'1-3% ed un rischio di necrosi cerebrale dello 0-2%. L'ipopituitarismo rappresenta la principale complicanza del trattamento radiante, e si manifesta nel 30-60% dei pazienti trattati dopo 5-10 anni. La radioterapia può associarsi allo sviluppo di un tumore radio-indotto, generalmente un meningioma, con un'incidenza del 2% a 20 anni.

La radioterapia stereotassica frazionata e la radiochirurgia sono state recentemente impiegate nel trattamento dei tumori ipofisari con un controllo locale a 5 anni superiore al 90%, ed una normalizzazione dell'ipersecrezione ormonale nel 30-60% dei pazienti acromegalici o affetti da sindrome di Cushing. Il vantaggio delle tecniche stereotassiche rispetto alla radioterapia convenzionale è quello di ridurre la dose di irradiazione ai tessuti sani, con il potenziale vantaggio di ridurre la tossicità a lungo termine del trattamento, pur mantenendone l'efficacia; tuttavia, i follow-up relativamente brevi richiedono cautela nell'interpretazione dei risultati. La radiochirurgia può rappresentare un approccio conveniente soprattutto per pazienti con piccoli residui adenomatosi secernenti lontani 3-5 mm dal chiasma ottico e non trova indicazione nei voluminosi adenomi aggressivi se non in casi selezionati dopo ampia resezione chirurgica.

Bibliografia

1. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. Neurosurg Rev 2007, 30: 167-75.
2. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. Rev Endocr Metab Disord 2009, 10: 135-44.

Venerdì 14 ottobre 2011

Simposio
h. 8.30-10.00

Aula 1
Acromegalia e gravidanza

L'acromegalica gravida

Agostino Paoletta
Endocrinologia e Diabetologia, ASL 15 Alta Padovana; UO Medicina Generale, PO Cittadella (PD)

La donna acromegalica in età fertile può presentare alterazioni del ciclo mestruale con oligomenorrea o amenorrea. L'infertilità si manifesta in circa i due terzi dei casi ed è causata dalla presenza di iperprolattinemia nel 20-40% dei casi, dall'effetto massa del tumore ipofisario, dalla coesistente sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e dagli effetti diretti dell'eccesso di GH/IGF-I. La maggior parte delle pazienti acromegaliche con alterazioni del ciclo mestruale presenta un macroadenoma ipofisario e bassi livelli di estrogeni circolanti come conseguenza del deficit delle gonadotropine ipofisarie. L'iperprolattinemia si osserva in circa un terzo dei casi e può essere correlata alla presenza di un adenoma misto, secernente GH e PRL, oppure alla perdita del tono inibitorio esercitato dalla dopamina per deafferentazione del peduncolo ipotalamo-ipofisario a causa della compressione tumorale. L'iperprolattinemia determina un'inibizione delle funzioni gonadiche attraverso l'alterazione della secrezione di FSH ed LH. Sono stati però osservati anche effetti diretti della prolattina sulla steroidogenesi gonadica. Nella donna acromegalica particolare interesse riveste la possibile azione diretta dell'eccessiva produzione di GH ed IGF-I sulla funzione ovarica e la secrezione di steroidi. È stato dimostrato, in alcuni casi, che dopo la normalizzazione dei livelli circolanti di GH ed IGF-I si può ottenere una ripresa della funzione gonadica. In studi condotti sull'animale si è potuto osservare come il GH e l'IGF-I sono in grado di interagire con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nel controllo della maturazione sessuale attraverso un'azione stimolatoria, sinergica o permissiva sul rilascio del GnRH ipotalamico e delle gonadotropine a livello ipofisario. La spiegazione di tutto ciò potrebbe derivare da un potenziale effetto lattogenico del GH, che agirebbe legandosi agli stessi recettori della prolattina. È stato osservato che donne affette da acromegalia, soprattutto quelle che presentano un microadenoma ipofisario ed integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, manifestano spesso un fenotipo da PCOS con segni di iperandrogenismo, disfunzione del ciclo mestruale ma con normali livelli di estrogeni e di testosterone totale e bassi livelli di SHBG. Alcuni dati hanno evidenziato che una riduzione dei livelli circolanti di GH/IGF-I in giovani donne acromegaliche con PCOS è seguita da un miglioramento della funzione ovarica con ripresa del ciclo mestruale. Possiamo quindi affermare che nella donna acromegalica la PCOS può essere determinata sia dall'azione diretta del GH e dell'IGF-I a livello ovarico, che, indirettamente, per la presenza di insulino-resistenza dovuta all'eccessiva produzione di GH. L'iperinsulinemia può contribuire all'insorgenza di iperandrogenismo attraverso i noti meccanismi come la riduzione dell'SHBG o la stimolazione degli androgeni a livello surrenalico ed ovarico.

In caso di gravidanza la diagnosi di acromegalia non è semplice. Il dosaggio dell'IGF-I non è utile, in quanto i livelli di questo ormone risultano elevati soprattutto nella seconda metà della gestazione anche in donne normali. Si sa, infatti, che dal secondo trimestre di gravidanza in poi i livelli di IGF-I e di IGF-II aumentano gradualmente a causa della stimolazione esercitata da un particolare GH prodotto dalla placenta (PGH). Il GH ipofisario secreto fisiologicamente in maniera pulsatile è a poco a poco sostituito dal PGH, che a sua volta viene invece rilasciato in maniera costante. Il PGH è in grado di esercitare azioni del tutto simili a quelle dell'hGH. I test tradizionali non sono però in grado di distinguere le due forme di GH ipofisario e placentare. Questa distinzione richiede un dosaggio particolare, che utilizza un doppio anticorpo in grado di riconoscere le due varianti. Il PGH in gravidanza rappresenta il principale stimolo della secrezione di IGF-I.

Per quanto riguarda l'aspetto clinico, è noto che durante la gravidanza si può osservare fisiologicamente un aumento del volume della ghiandola ipofisaria anche del 50%, in particolare nel primo trimestre. Tale aumento è dovuto in particolar modo alla componente lattotropa, con riduzione delle cellule gonadotropo-secernenti. Nell'acromegalica gravida, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, è perciò potenzialmente possibile un aumento significativo delle dimensioni dell'adenoma ipofisario, soprattutto in presenza di macroadenomi. Uno dei rischi possibili per l'acromegalica gravida è quello dell'apoplessia da emorragia intra-tumorale. Pertanto, le pazienti gravide con acromegalia che presentino un macroadenoma devono essere costantemente monitorate utilizzando controlli del campo visivo. Dal punto di vista clinico, bisognerà fare particolare attenzione anche alla presenza della cefalea, soprattutto se non manifestatasi prima della gravidanza, poiché potrebbe correlarsi all'espansione volumetrica dell'adenoma.

L'acromegalia attiva durante la gravidanza può determinare inoltre un'aumentata insulino-resistenza. Ciò è causato dall'eccesso di GH, che, come sappiamo, è responsabile dell'alterazione dell'azione dell'insulina nell'inibire la produzione di glucosio a livello epatico e riduzione della sua utilizzazione a livello periferico. Dai dati disponibili in letteratura, si è visto come tra le pazienti con acromegalia si manifesta intolleranza al glucosio in circa il 50% e diabete mellito nel 10-20% dei casi. Purtroppo però i dati non sono sufficienti a poter trarre delle conclusioni definitive per quanto riguarda i rischi dell'acromegalica gravida.

I dati sugli eventuali rischi cardiovascolari nell'acromegalica gravida, in particolare il possibile peggioramento di ipertensione arteriosa pre-esistente, si basano per lo più su "case report". Nelle acromegaliche gravide ipertese non sono state dimostrate prognosi significativamente peggiori rispetto a donne gravide ipertese ma non acromegaliche.

Per quanto riguarda eventuali ulteriori complicanze, come cardiomiopatia o poliposi intestinale, non vi sono ancora dati disponibili.

Bisogna ricordare infine che in gravidanza il GH non è in grado di attraversare la placenta e l'acromegalia della madre ha poco impatto diretto sul feto. La crescita del feto è in gran parte GH-indipendente e l'eventuale macrosomia che si può osservare nei bambini nati da donne acromegaliche è probabilmente secondaria all'intolleranza al glucosio.

Possiamo concludere affermando che i dati presenti in letteratura riguardo l'acromegalica gravida ed i rischi per la mamma e per il feto sono ancora abbastanza limitati per poter trarre conclusioni certe. Saranno necessarie casistiche ben più numerose per poter conoscere i veri rischi che una donna acromegalica deve affrontare in caso di gravidanza.

Bibliografia

- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. Clin Endocrinol 2001, 54: 183.
- Grynberg M, Salenave S, Young J, et al. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol

Metab 2010, 95: 4518.
- Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K, et al. Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. Clin Endocrinol 2007, 67: 917.
- Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, et al. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. J Clin Endocrinol Metab 1990, 71: 725.
- Wilson DM, Bennett A, Adamson GD, et al. Somatomedins in pregnancy: a cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 1982, 55: 858.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. Eur J Endocrinol 2006, 155: 279.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 4680-5.
- Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol 2010, 162: 453–75.
- Maffei P, Martini C, Sicolo N. Acromegalia e Gravidanza. Min Endocrinol 2010, 35 suppl. 1 n.4.

Counselling e contraccezione

Maria Rosaria Ambrosio
Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapia Avanzate, Università degli Studi di Ferrara

La “relazione d’aiuto” è un aspetto tipico delle professioni sanitarie e prevede da parte del medico il “supporto” tecnico, scientifico ed umano nei confronti del cliente /utente, in questo caso paziente, che deve affrontare una nuova condizione, la malattia. Il curante deve possedere sufficienti doti di psicologia, tali da consentirgli di comprendere la personalità del paziente e la sua situazione ambientale, per regolare su tali basi il proprio comportamento nel fornire le informazioni. Le informazioni relative al programma diagnostico e terapeutico dovranno essere veritiere e complete, basate su evidenze scientifiche, ma limitate a quegli elementi che cultura e condizione psicologica del paziente sono in grado di recepire ed accettare. Il paziente dovrà essere messo in grado di esercitare correttamente i suoi diritti e quindi formarsi una volontà che sia effettivamente tale, rispetto alle scelte e alle alternative che gli vengono proposte. Il colloquio d’aiuto, di fatto, non è un banale dialogo finalizzato, ma una relazione comunicativa ben strutturata, che richiede specifiche competenze e training, attraverso una formazione che, al momento, non rientra nel percorso formativo del medico. In campo ostetrico esistono, tuttavia, realtà per le quali, in caso di gravidanza a rischio, viene svolta una attività di counselling prenatale. La gravidanza in una donna acromegalica costituisce un’evenienza simile. L’endocrinologo dovrà interagire insieme al team ostetrico, onde porre la donna acromegalica fertile nella condizione migliore per poter decidere in merito alla gravidanza, seppur con la scarsità di informazioni scientifiche ad oggi disponibile. È auspicabile attivare Il counselling già prima della gravidanza, per programmare tale evento nelle migliori condizioni cliniche e psicologiche.

Le alterazioni del ciclo mestruale costituiscono uno dei sintomi per cui si pone la diagnosi di acromegalia nella donna giovane. Infatti, oligo-amenorree si presentano come sintomo d’esordio nel 35-40% dei casi, dovute a una condizione di iperprolattinemia, sostenuta da ipersecrezione tumorale da parte dell’adenoma (a secrezione mista GH/PRL) o da parte delle cellule lattotrope sane che, in caso di deviazione del peduncolo ipofisario, non sono più inibite dalla dopamina, o ad una concomitante riduzione primaria della secrezione di gonadotropine. In questi casi la fertilità è ridotta. Tuttavia, dopo adeguato trattamento chirurgico o medico, i cicli mestruali generalmente tornano normali e può essere richiesta terapia contraccettiva. Per i contraccettivi di barriera, non vi sono differenze rispetto alla popolazione femminile non acromegalica. In caso di terapia estroprogestinica (EP) occorre considerare due aspetti: da un lato le ripercussioni che il trattamento ormonale può avere sui livelli di GH e di IGF-1, dall’altra parte i farmaci consigliabili in questa tipologia di pazienti. È noto che la somministrazione di E per via orale (O) riduce la produzione epatica di IGF-1. Questo effetto deve essere tenuto in considerazione nella valutazione di livelli discordanti di GH ed IGF-1. I dati del registro belga evidenziano come il fenotipo con alti livelli di GH e bassi di IGF-1 ricorre più frequentemente nelle donne giovani con normali livelli di E. Inoltre, la riduzione dei livelli di IGF-1 in corso di terapia EP-O può migliorare il controllo della malattia acromegalia. Confermando altri lavori, è stato dimostrato un tasso di remissione del 75% in acromegaliche non controllate dalla chirurgia e/o dalla terapia con analoghi della somatostatina trattate con EP-O. In merito alla prescrizione di contraccettivi in donne acromegaliche controllate e non dalla terapia medica, non esistono dati in letteratura. Occorre trarre considerazioni da quanto è descritto nella popolazione generale. Le linee guida ACOG raccomandano la valutazione di fattori di rischio cardiovascolari. La cardiomiopatia è una complicanza nota dell’acromegalia che si associa anche ad ipertensione. Pertanto nelle donne acromegaliche, specie se fumatrici, può essere impiegato il drospirenone, progestinico ad attività anti-androgenica e anti-mineralcorticoide, che riduce i livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica di 4 mm di Hg. Il tipo di progestinico utilizzato può influenzare i lipidi. A parità di contenuto di estrogeni, il progestinico a minor attività androgenica aumenta di più il colesterolo HDL e meno i trigliceridi rispetto a quello con maggior attività androgenica. Le formulazioni transdermiche aumentano i livelli di HDL e di trigliceridi e riducono quelli di LDL, parimenti ai progestinici a minor attività androgenica. In caso di donne acromegaliche con dislipidemia devono essere considerate queste variabilità, legate anche alla via di somministrazione. Nell’acromegalia sembra esserci un rischio aumentato di carcinoma del colon. La terapia EP ha a tal riguardo un effetto protettivo, associandosi ad una riduzione del 20% di tale neoplasia nella popolazione generale. Per quanto riguarda eventuali effetti sulla neoplasia mammaria, vanno fatte le stesse considerazioni della popolazione generale. Pertanto nelle donne acromegaliche la terapia con EP va personalizzata, tenendo conto delle indicazioni relative alla popolazione generale e considerando in modo particolare i fattori di rischio che costituiscono anche le complicanze dell’eccesso di GH e di IGF-1.

Bibliografia

- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006, 107: 1453.
- Alexopoulou O et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 1324.
- Vallette S, et al. Oral estroprogestin: an alternative low cost therapy for women with postoperative persistent acromegaly? Pituitary 2010, 13: 311.

Come gestire la terapia

Pietro Maffei
Clinica Medica 3^, Azienda Ospedaliera di Padova; e-mail: pietromaffei@libero.it

La gestione della terapia dell'acromegalia in relazione alla gravidanza costituisce una tematica relativamente rara per l'endocrinologo, in cui possono convergere cruciali problematiche cliniche e medico-legali. L'obiettivo ideale della terapia dell'acromegalia consiste nell'ottenere una guarigione preservando la funzione ipofisaria e in sintesi possiamo affermare che:

a) la terapia chirurgica è l'unica che consente di ottenere subito una guarigione o un significativo debulking del macroadenoma;
b) la terapia medica consente un controllo prevalentemente biochimico della malattia, che viene tuttavia perduto dopo la sospensione del farmaco;
c) la radioterapia può farci raggiungere i precedenti obiettivi, ma in tempi più lunghi e senza preservare la funzione ghiandolare.

Gli scenari terapeutici che si prospettano in relazione alla gravidanza devono inoltre tenere conto di molteplici fattori:

1) fattore temporale: se la donna è già in gravidanza e in quale trimestre o se essa viene programmata;
2) fattori fisiologici: se la donna è o meno fertile;
3) fattori legati alla massa tumorale: se la malattia è sostenuta da un micro o da un macroadenoma ipofisario;
4) complicanze locali: se esistono disturbi del campo visivo o disturbi neurologici;
5) complicanze sistemiche: se vi è cefalea, diabete, ipertensione o cardiopatia nella madre;
6) storia naturale dell'acromegalia: se essa cambia in virtù del trattamento durante la gravidanza;
7) storia naturale della gravidanza: se essa è influenzata dal trattamento dell'acromegalia;
8) fattori legati al feto: se vi saranno problemi legati al trattamento o al non trattamento della malattia durante la gravidanza.

Possiamo subito anticipare che per molti di questi problemi non esistono risposte univoche e che le poche informazioni disponibili non poggiano su fondamenta solide.

Terapia chirurgica. Sulla base di queste premesse, la gravidanza, nella situazione ideale, dovrebbe essere programmata dopo aver ottenuto la guarigione della malattia. L'opzione migliore, se vi è desiderio di gravidanza, dovrebbe quindi essere la terapia chirurgica, con l'obiettivo di preservare la residua funzione ghiandolare e in particolare quella gonadica. In corso di gravidanza la terapia chirurgica trova indicazione nel caso di comparsa di sintomi neurologici compressivi o di apoplessia ghiandolare (disturbi del visus, cefalea, deficit dei nervi cranici), possibilmente nel secondo trimestre. Negli altri casi il trattamento chirurgico dovrebbe essere rinviato a dopo il parto.

Terapia medica. La terapia farmacologica (analoghi della somatostatina, dopamino-agonisti, inibitori recettoriali del GH) è in grado di ripristinare la funzione gonadica rendendo fertile la paziente. Questo aspetto va discusso in anticipo, per poter mettere in atto le eventuali misure anti-concezionali laddove venisse ritenuto necessario poiché in particolare: a) vi è un rischio di esposizione del feto ai farmaci; b) vi è il rischio di una gravidanza con malattia ancora attiva. La scelta se iniziare o meno una terapia farmacologica GH-soppressiva durante la gravidanza deve inoltre tenere conto di due diverse evidenze in parte contrapposte: 1) gli studi osservazionali ci dicono che la terapia farmacologica potrebbe essere sospesa con ragionevole sicurezza per un periodo di 9-12 mesi dopo il concepimento; 2) la terapia con analoghi della somatostatina e con dopamino-agonisti, ove necessaria per ragioni individuali, non sembra produrre effetti nocivi sul proseguimento della gravidanza e sullo sviluppo del feto. Se il secondo punto appare assai confortante, va tuttavia tenuto presente che in caso di eventi avversi della terapia farmacologica potrebbe venirci contestata la non scelta della prima opzione. Ne deriva, quindi, che è consigliabile sempre, ove possibile, una sospensione dei farmaci prima del concepimento (tenere conto della loro emivita) e per tutto il corso della gravidanza. Possibili indicazioni alla terapia con somatostatina potrebbero derivare dalla necessità di controllare alcuni sintomi (cefalea) o la crescita dell'adenoma e nei casi in cui la terapia chirurgica non sia indicata. Le scelte terapeutiche dovranno essere sempre discusse individualmente, poiché non esistono linee guida e non vi sono molti studi a cui fare riferimento. Per i dopamino-agonisti (bromocriptina in particolare) esistono maggiore evidenze rispetto alle somatostatine sul fatto che non provocano danni fetali, poiché l'uso di quest'ultime non è supportato da una casistica altrettanto numerosa.

In sintesi, possiamo dire che la gestione della terapia, medica o chirurgica, dell'acromegalia in relazione alla gravidanza risente fortemente delle scelte individuali e dovrebbe, per quanto possibile, essere discussa preventivamente. La conoscenza dei problemi costituisce un elemento di fondamentale importanza per una corretta impostazione delle cure.

Bibliografia

- Bronstein MD, Paralba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. Nat Rev Endocrinol 2011, 7: 301-10.
- Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol 2010, 162: 453-75.
- Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. Growth Horm IGF Res 2003, 13 Suppl A: S38-44.

Take-home messages

Renato Cozzi
S.C. Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano; e-mail: renatocozzi@tiscali.it

Nonostante che in letteratura le segnalazioni di gravidanza in pazienti acromegaliche siano rare, negli ultimi anni sono comparse alcune osservazioni che permettono di affrontare questo argomento con maggiori conoscenze che in passato.

Nella gravidanza fisiologica la placenta produce GH (GH placentare o GHV, indistinguibile dal GH ipofisario con i comuni kit di laboratorio), che comporta un aumento della IGF-1. Questa produzione avviene anche nella paziente acromegalica, per cui i valori di IGF-1 dovrebbero ulteriormente aumentare rispetto alla fase pre-gravidica. Ciò comunque non si osserva; al contrario, in gravidanza i livelli di IGF-1 spesso si normalizzano spontaneamente negli ultimi 2 trimestri, effetto probabilmente modulato dagli estrogeni gravidici.

Obiettivo ideale sarebbe affrontare la gravidanza dopo aver raggiunto un controllo soddisfacente della iperproduzione ormonale, sia con l'intervento eseguito da un neurochirurgo esperto che con il trattamento farmacologico anti-GH.

Prima di affrontare la gravidanza, nei casi di acromegalia non ereditaria, è indispensabile un counselling con la madre per rassicurarla sulla non trasmissione della malattia, sulla possibilità di affrontare la gravidanza, di portarla a termine regolarmente, senza temere la comparsa di malformazioni a carico delle progenie causate dalla malattia.

In gravidanza solitamente non si osserva la ricrescita del tessuto tumorale residuo, nella paziente già operata; comunque se esiste indicazione clinica, è possibile eseguire l'esame di RMN sellare senza gadolinio a partire dal V mese.

In gravidanza mantenere sospeso il trattamento anti-GH, sorvegliare clinicamente la pa-

ziente o con il campo visivo se compare cefalea in so, prima considerare l'impiego di cabergolina, poi degli analoghi della somatostatina o del pegvisomant in caso di intolleranza o resistenza all'azione degli SA.

La gravidanza nell'acromegalica non si accompagna in misura maggiore a complicanze a carico del feto o della madre (quali diabete gestazionale, ipertensione arteriosa, gestosi).

Nel caso in cui la paziente aveva un residuo adenomatoso voluminoso prima di iniziare il trattamento anti-GH, è consigliabile che il parto avvenga con il taglio cesareo.

Dopo il parto la paziente, se lo richiede, può allattare e riprendere poi il trattamento anti-GH.

Dopo il parto nella maggior parte delle pazienti ricompare l'attività di malattia.

Simposi
h. 10.45-12.00

Aula 1
Come sta cambiando lo scenario nel diabete tipo 2

Diabete e complicanze cardiorenali: dimensione del problema

Edoardo Guastamacchia, Vincenzo Triggiani
U.O. di Endocrinologia, Università degli Studi "A. Moro", Bari

La Sindrome Cardio-Renale rappresenta la SPIRALE del peggioramento della malattia cardiaca e di quella renale. È caratterizzata da una prognosi più grave di una malattia renale isolata e di una malattia cardiaca isolata; la terapia si avvale di strategie differenti da quelle necessarie per le due entità prese separatamente. Essa sottende ad un successivo peggioramento del danno d'organo renale e cardiaco, alla resistenza alle terapie standard, alla necessità di frequenti ospedalizzazioni, alla frequente esacerbazione dei sintomi della malattia cardiaca, all'inabilità a mantenere una buona qualità di vita ed alla morte.

La nefropatia diabetica è una delle più rilevanti complicanze a lungo termine del diabete, può manifestarsi nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale causa di insufficienza renale cronica terminale. Essa è correlata con un rischio di mortalità che è 9 volte più elevato rispetto a quello determinato dalla malattia renale allo stadio terminale [1].

La mortalità della popolazione diabetica con malattia renale cronica aumenta con il declino del filtrato glomerulare (GFR), raggiungendo un valore da 2 a 6 volte maggiore rispetto ai pazienti diabetici senza danno renale [2]. Questo aumento è verosimilmente la conseguenza di una notevole incidenza di complicazioni cardiovascolari che caratterizzano la sindrome cardiorenale [3]. I pazienti diabetici nefropatici devono essere quindi considerati in una categoria ad "alto rischio" e sottoposti ad una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari, sia tradizionali (ipertensione, fumo, età avanzata, colesterolo LDL alto, colesterolo HDL basso), sia correlati all'insufficienza renale cronica (albuminuria, anemia, anomalie del metabolismo calcio-fosforico, equilibrio elettrolitico, malnutrizione).

Purtroppo, nella pratica clinica la gestione di questi fattori di rischio è spesso trascurata e ciò porta ad una ridotta attenzione nei confronti di essi e quindi ad un carente controllo nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD). Pertanto, i pazienti con CKD rappresentano un problema socio-sanitario ed economico di notevole rilevanza per la complessità della loro situazione clinica e per il loro numero. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che i fattori di rischio intimamente correlati con l'evoluzione della nefropatia diabetica sono l'ipertensione arteriosa, l'iperglicemia, la dislipidemia, la presenza di proteinuria, l'obesità, l'anemia, il fumo, l'introito di sodio.

Si comprende, pertanto, come il controllo rigoroso dei succitati fattori di rischio possa ridurre la progressione delle complicanze cardiorenali. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le varie linee guida raccomandano in questi pazienti un target < 130/80 mmHg e < 125/75 mmHg se presente proteinuria ≥ 1 grammo.

Unanime è il consenso nel raccomandare in questi pazienti l'ottimizzazione del controllo glicemico (obiettivo: HbA_{1c} < 7%); d'altra parte, numerosi studi storici (UKPDS-DCCT-EDIC) hanno evidenziato che i pazienti sottoposti a rigoroso controllo glicemico presentano un rischio inferiore di sviluppare la micro- e macroalbuminuria.

Il riscontro di albuminuria non soltanto definisce la presenza di CKD (sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2), ma predice anche una prognosi peggiore, per la progressione della malattia renale e la comparsa di complicanze cardiovascolari (CVD); d'altra parte, l'albuminuria è un fattore di rischio renale e cardiovascolare anche nei soggetti della popolazione generale. Una metanalisi, che includeva più di un milione di partecipanti in 21 studi, evidenziava che un GFR < 60 mL/min/1.73 m^2 e un rapporto albumina/creatinina ≥ 10 mg/g sono predittori indipendenti di mortalità nella popolazione generale.

Nei pazienti con diabete la microalbuminuria è il più precoce segno di malattia renale nella maggior parte dei pazienti e rimane un indicatore prognostico avverso perfino dopo il miglioramento di altri fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, iperglicemia). Si comprende quindi l'importanza di controllare e possibilmente frenare l'ascesa dei livelli di proteinuria.

Comunque, nonostante alcuni studi abbiano dimostrato che la proteinuria ha un maggiore ruolo predittivo di mortalità rispetto al GFR, le raccomandazioni di diverse società scientifiche sottolineano la necessità nei pazienti diabetici di valutare il filtrato glomerulare quale parametro di funzionalità renale; ciò deriva dall'osservazione che in una consistente percentuale di pazienti diabetici è stata riscontrata una diminuzione del GFR senza presenza di escrezione urinaria di albumina, pertanto l'utilizzo della sola albuminuria potrebbe portare ad una sottostima dei casi di CKD.

La dislipidemia è frequentemente presente nei diabetici con CKD e favorisce ulteriormente, insieme all'albuminuria, la comparsa di eventi cardiovascolari; la terapia ipolipemizzante può migliorare la protezione vascolare dei pazienti con CKD. Le statine possono infatti, secondo diversi autori, prevenire la progressione della nefropatia mediante la diminuzione dei livelli di LDL colesterolo, migliorando la funzione endoteliale ed anche diminuendo direttamente l'albuminuria [4].

Infine, dovrebbero essere monitorati e trattati adeguatamente altri fattori di rischio, quali il fumo, l'obesità e l'eccessivo introito di sale. Nei pazienti con complicanze cardiorenali è necessaria la pianificazione di un trattamento personalizzato in base allo stadio dell'insufficienza renale ed alla presenza di patologie associate, allo scopo di frenare il declino della funzione renale e prevenire e trattare le complicanze cardiovascolari [5].

In conclusione, si può affermare che l'intervento terapeutico effettuato, nelle fasi precoci

della CKD, sui fattori modificabili del rischio CV potrebbe migliorare la prognosi globale ossia cardiorenale del paziente nefropatico, diminuendo il rischio cardiovascolare, ritardando l'ingresso in dialisi, e quindi riducendo l'elevata mortalità, per complicanze cardiovascolari, nonché i costi drammatici che caratterizzano la terapia dialitica e cardiologica.

Bibliografia

1. Patel UD, et al. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2005, 46: 406-14.
2. Minutolo R, et al. Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings. J Hypertens 2006, 24: 1655-61.
3. Dikow R, Ritz E. Cardiovascular complications in the diabetic patient with renal disease: an update in 2003. Nephrol Dial Transplant 2003, 18: 1993-8.
4. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010, 375: 2073-81.
5. http://www.medscape.org/viewarticle/744976

Quando iniziare la terapia farmacologica e perché personalizzarla

Fabio Broglio
Torino

Contributo non pervenuto

Attualità e prospettive nella terapia del diabete di tipo 2

Stefano Genovese
Milano

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Claudio Taboga
Udine

Aula 2
Hypertriglyceridemia: when and how to treat (con AACE)

Daniel Hurley
Florida (USA)

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Francesco Tassone
Cuneo

Aula 3
NET: il percorso diagnostico - terapeutico oggi e domani

Il ruolo dell'istologia

Marco Volante
DPT Patologia, Università di Torino

L'anno 2010 ha portato sostanziali modifiche ed implementazioni per quanto concerne la diagnostica patologica dei tumori neuroendocrini (NET). Le novità hanno riguardato soprattutto, in ordine temporale, la pubblicazione della nuova stadiazione TNM ad opera dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), che ha inserito per la prima volta una menzione specifica per quanto riguarda i tumori neuroendocrini, e l'uscita nel novembre 2010 della nuova classificazione OMS dei tumori del tratto gastroenterico e pancreas (1), che ha portato ad una rivoluzione nella terminologia e nell'approccio diagnostico di tali neoplasie rispetto alla classificazione precedente del 2000. In entrambi i casi, le modifiche apportate sono state il risultato dell'acquisizione o rilettura critica di dati proposti in letteratura, comprese linee guida pubblicate in anni recenti da società scientifiche operanti nel settore, quali la European NeuroEndocrine Tumor Society (ENETS) (2, 3). Queste novità hanno nel complesso rinnovato la terminologia dei tumori neuroendocrini nel loro insieme e ridisegnato classi di rischio, con notevoli implicazioni in termini diagnostici e di management terapeutico.

Da un punto di vista pratico prettamente anatomo-patologico, è anche stato reso più schematico l'approccio diagnostico a tali neoplasie, almeno per quanto concerne il tratto

gastro-entero-pancreatico, con l'eliminazione di alcuni fattori di confondimento presenti in precedenza ed in particolare dovuti all'utilizzo non uniforme di parametri anatomopatologici sia per la classificazione sia per la stadiazione di tali forme neoplastiche.

La semplificazione della terminologia proposta nella nuova classificazione OMS prevede infatti due sole classi di neoplasie (oggi chiamate nel loro complesso NEN – neuroendocrine neoplasms); le due classi, riconosciute solo sulla base di criteri citologico-architetturali e non più anche secondo parametri di invasione, includono i **NET** - neuroendocrine tumors - di grado basso/intermedio e i **NEC** - neuroendocrine carcinomas – di alto grado. La differenza sostanziale rispetto alla precedente classificazione, mai completamente accettata dalla comunità scientifica e medica in generale soprattutto oltreoceano, è legata al fatto che per le forme ben differenziate è stata abolita come concetto classificativo la distinzione tra il tumore (neuro)endocrino ben differenziato (in precedenza ulteriormente diviso in "a comportamento biologico benigno" ed "incerto") ed il carcinoma (neuro)endocrino ben differenziato: in entrambi i casi la terminologia unificante è di "tumore neuroendocrino" ed i parametri in precedenza utilizzati per distinguere tra "tumore" e "carcinoma" (principalmente dimensione e profondità di invasione) sono ora unicamente considerati come criteri di stadiazione (vedi in seguito). I vecchi termini "carcinoide" e "carcinoide maligno" rimangono esclusi nella diagnostica delle neoplasie neuroendocrine gastro-entero-pancreatiche, ancorché vengano citati in parentesi (come sinonimi) nella nuova classificazione, ma sopravvivono in ambito toracico con i termini di carcinoide tipico (TC) e atipico (AC) almeno nella classificazione OMS tutt'ora in uso.

Lo "step" diagnostico successivo prevede l'applicazione di un sistema di grading istopatologico che ha accolto quello proposto originariamente dal gruppo dell'ENETS sulla base della attività miitotica/proliferativa, la cui utilità in termini di stratificazione prognostica è stata ampiamente validata in studi di letteratura:

- G1: < 2 mitosi x 10 HPF e/o Ki-67≤ 2%;
- G2: 2-20 mitosi x 10 HPF e/o 3-20%;
- G3: > 20 mitosi x 10 HPF e/o Ki-67 > 20%.

Come detto in precedenza, l'altra novità rilevante è stata la comparsa di un sistema di stadiazione TNM specifico per i tumori neuroendocrini gastrointestinali e del pancreas, oltre che la menzione che anche i tumori neuroendocrini polmonari (carcinoidi tipici e atipici) vanno classificati come la controparte convenzionale. Seppur in apparenza possa sembrare banale l'applicazione di un sistema di stadiazione in ambito oncologico, va considerato che questo non era previsto per i tumori neuroendocrini prima della proposta, sempre ad opera dell'ENETS nel 2006, di un sistema stadiativo per i tumori gastrici, duodenali e pancreatici. La criticità principale oggi, per quanto riguarda la stadiazione, è legata al fatto che, se nella maggior parte delle sedi l'AJCC ha ritenuto di accettare le proposte in precedenza formulate dall'ENETS e basate principalmente secondo uno schema classico su parametri dimensionali e di invasione, per quanto riguarda il pancreas ed in particolare l'appendice i due sistemi stadiativi non coincidono e non vi sono attualmente dati di letteratura sufficienti per verificare quale dei due schemi offra le migliori informazioni prognostiche.

Non vi sono invece novità nel nuovo schema classificativo per quanto concerne l'utilizzo di marcatori di fenotipo o biomolecolari, ad eccezione del Ki-67 che entra come dato necessario per la formulazione del grado del tumore. Seppure in letteratura siano state studiate varie molecole come potenziali marcatori tessutali ad impatto diagnostico, prognostico o predittivo di risposta terapeutica, nessuna di queste ha per ora raggiunto sufficiente evidenza per un utilizzo nella pratica clinica. Resta però un punto cardine iniziale che l'utilizzo dell'immunoistochimica è fondamentale per riconoscere, in presenza di un quadro morfologico suggestivo, la natura neuroendocrina della lesione in esame mediante l'utilizzo di marcatori specifici, quali soprattutto cromogranina A, sinaptofisina e CD56 (tra gli altri), da utilizzare singolarmente o meglio in un panel che offra le migliori condizioni di sensibilità e specificità.

Bibliografia

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. Tumors of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon 2010.
2. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2006, 449: 395-401.
3. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2007, 451: 757-62.

La terapia medica dei net non funzionanti

Roberto Baldelli
UOSD Endocrinologia Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Il sistema neuroendocrino diffuso è caratterizzato da cellule neuroendocrine che hanno in comune l'espressione di alcune proteine specifiche (definite markers panendocrini), in grado di secernere o meno sostanze ormonali specifiche. I tumori neuroendocrini rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie, che possono insorgere in diversi distretti dell'organismo e sono caratterizzati da un comportamento biologico variabile. Classicamente i tumori neuroendocrini comprendono i tumori del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP), del polmone, il carcinoma midollare della tiroide, i carcinomi cutanei a cellule di Merkel, i feocromocitomi/ paragangliomi. Dal punto di vista epidemiologico i più frequenti sono rappresentati dai tumori GEP. Alcuni di questi tumori sono associati ad una sindrome endocrina in seguito alla produzione di ormoni biologicamente attivi, altri, invece, possono svilupparsi in modo del tutto silente, in quanto neoplasie non funzionanti. I tumori neuroendocrini secernenti sono più facilmente diagnosticabili, come conseguenza di un quadro sintomatologico clinico abbastanza tipico e soprattutto attraverso la valutazione immunoistochimica ed il dosaggio plasmatico dell'ormone prodotto. Molto più complicata è la diagnostica, il follow-up e la terapia dei tumori neuroendocrini non secernenti e dei tumori solidi non tipicamente neuroendocrini, ma con fenotipo neuroendocrino.

L'approccio terapeutico ai tumori neuroendocrini è in prima istanza chirurgico, finalizzato alla resezione radicale della neoplasia, quando possibile. Quando tale approccio non è possibile, la bioterapia con analoghi della somatostatina, l'interferon o la chemioterapia rappresentano delle concrete alternative. La bioterapia con gli analoghi della somatostatina ha aperto nuove prospettive di utilizzo sia nei tumori secernenti, dove rappresenta una efficace possibilità per controllare i sintomi legati all'ipersecrezione ormonale, che nei tumori non secernenti. Recentemente, l'introduzione di nuovi farmaci, quali gli inibitori delle tirosin-chinasi (Sunitinib) e gli inibitori di mTOR (Everolimus), ha aperto nuovi scenari nella possibilità di trattamento dei tumori neuroendocrini non secernenti. In particolare, Sunitinib ha mostrato un aumento del 50% del progression free survival, un aumento dell'overall survival ed un miglioramento obiettivo della risposta tumorale, mentre Everolimus ha dimostrato una riduzione del 65% del rischio stimato di progressione. Questi studi hanno permesso di evidenziare una buona risposta per quanto riguarda il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici non secernenti, in quanto entrambi i farmaci

sono efficaci nel migliorare la sopravvivenza libera da malattia anche in pazienti in cui altri trattamenti hanno fallito.

Bibliografia

- Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. J Clin Oncol 2011, 29: 2372-7.
- Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med 2011, 364: 564-5.
- Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, et al. Shortened interval of octreotide LAR administration is effective in patients with well differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. J Endocrinol Invest 2011 Jul 13.

Nuove prospettive: la target therapy

Gabriele Luppi

Centro Oncologico Modenese (COM), Policlinico di Modena

Lo scenario del trattamento dei tumori neuroendocrini (NETs) è cambiato negli ultimi anni con l'avvento della target therapy. Un contributo fondamentale allo sviluppo dei nuovi farmaci è derivato dalle nuove classificazioni (WHO 2000 e 2010), che hanno consentito un notevole miglioramento della qualità degli studi clinici disegnati su casistiche più ampie ed omogenee rispetto al passato. I progressi della target therapy riguardano soprattutto l'attività anti-proliferativa, più che quella sulle sindromi paraneoplastiche eventualmente associate ai NETs.

La prima importante evidenza è venuta dallo studio PROMID[1] che ha dimostrato l'efficacia anti-neoplastica dell'analogo della somatostatina, octreotide LAR 30 mg i.m. ogni 28 giorni, nei NETs del "midgut", indipendentemente dall'effetto sulla sindrome da carcinoide correlata. Lo studio di fase III randomizzato versus placebo ha dimostrato un miglioramento altamente significativo del TTP (14.3 mesi per octreotide vs. 6.0 mesi per placebo, HR = 0.34, p = 0.000072).

Il termine di target therapy viene più appropriatamente riferito, nei NETs, ai nuovi farmaci anti-angiogenetici (bevacizumab, talidomide, inibitori tirosin-chinasici, quali soprattutto sunitinib, sorafenib e pazopanib) e agli inibitori di m-TOR, everolimus in particolare.

Il razionale per l'impiego di farmaci anti-angiogenetici nei NETs è sostenuto dall'evidente importanza della neoangiogenesi in queste neoplasie (elevata densità vascolare, alti livelli di VEGF circolante e iperespressione di VEGF-R). I dati più significativi derivano da studi di fase 2 con sunitinib, sorafenib e pazopanib e soprattutto dallo studio di fase 3 di confronto sunitinib vs placebo dei NETs pancreatici ben differenziati; è in corso un altro studio di fase 3 di confronto tra octreotide LAR + bevacizumab o interferon[2]. Lo studio di fase 3 con sunitinib 37.5 mg/die vs placebo pubblicato nel febbraio 2011 sul NEJM[3] ha riguardato una casistica di NETs pancreatici ben differenziati in progressione. L'endpoint primario dello studio era la PFS e il disegno prevedeva l'arruolamento di 340 pazienti; in realtà lo studio è stato interrotto a 171 pazienti per l'evidente e significativa differenza tra i 2 bracci, con PFS di 11.4 mesi nel braccio sunitinib vs 5.5 mesi nel braccio placebo (HR = 0.418, p = 0.0001). Il profilo di tossicità di sunitinib è risultato sovrapponibile a quello già noto per il carcinoma renale. Lo studio ha portato alla registrazione del farmaco da parte di FDA ed EMEA nei NETs pancreatici ben differenziati.

M-TOR è un sistema enzimatico intracellulare che regola l'utilizzo di nutrienti e l'effetto della stimolazione dei fattori di crescita di membrana, con influenza sui processi di proliferazione e neoangiogenesi. Nei NETs, come in diverse altre neoplasie, il sistema m-TOR risulta deregolato sia nelle forme sporadiche che in quelle genetiche. Soprattutto everolimus è stato sviluppato nel trattamento dei NETs ben differenziati con il programma di studi RADIANT. Dopo lo studio RADIANT 1 (RAD001), di fase 2, che aveva dimostrato l'efficacia di everolimus (sia da solo che in combinazione con octreotide LAR 30) nei NETs pancreatici a basso o intermedio grado di differenziazione in progressione dopo chemioterapia, nel febbraio 2011 è stato pubblicato sul NEJM[4] lo studio RADIANT 3, di fase 3, sempre nei NETs pancreatici G1-G2 in progressione. Lo studio ha arruolato 410 pazienti randomizzati a trattamento con everolimus o placebo; obiettivo primario la PFS; alla progressione (criteri RECIST) i pazienti nel braccio placebo venivano ammessi al trattamento con everolimus. Lo studio ha dimostrato una PFS di 11.0 mesi nel braccio everolimus vs 4.6 mesi nel braccio placebo, HR 0.35, p < 0.0001. Il profilo di tossicità è risulato complessivamente "accettabile". Lo studio ha portato alla registrazione di everolimus da parte di FDA ed EMEA per il trattamento dei NETs pancreatici G 1 e G 2 in progressione.

Lo studio RADIANT 2, randomizzato di fase 3, ha riguardato una casistica di 429 pazienti con tumori "carcinoidi" avanzati in progressione, trattati con octreotide LAR 30 più everolimus o placebo. Lo studio, non ancora pubblicato in extenso, aveva come obiettivo primario la PFS; alla progressione i pazienti nel braccio placebo, passavano al trattamento con everolimus. Pur con un guadagno di PFS di 5.1 mesi (16.4 mesi braccio everolimus vs 11.3 mesi braccio placebo, HR 0.76) lo studio non ha raggiunto la significatività statistica (p = 0.026).

In conclusione, nei NETs pancreatici avanzati in progressione sono venute a disposizione nel 2011, e quindi da considerare nell'algoritmo terapeutico, due linee di trattamento con target therapy (sunitinib ed everolimus)[5]. Per quanto riguarda invece i NETs ben differenziati extra-pancreatici ("carcinoidi"), bisogna attendere ulteriori dati per supportatre l'impiego di everolimus (e i risultati dello studio di fase 3 per il bevacizumab) in combinazione con octreotide.

Bibliografia

1. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009, 27: 4656-63.
2. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 2011, 29: 934-43.
3. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011, 364: 501-13.
4. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011, 364: 514-23.
5. Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med 2011, 364: 564-5.

Take-home messages

Franco Grimaldi

Udine

Aula 4

Diabete insipido: forme transitorie, fruste e renali (con SIE)

Diagnosi differenziale

Maurizio Bevilacqua
Milano

Contributo non pervenuto

Fase acuta post-operatoria

Ferdinando Valentini
Servizio di Neuroendocrinologia, U.O. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Specialistica
Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Roma

Il trattamento del Diabete Insipido (DI) post-operatorio deve essere individualizzato in modo specifico. I pazienti devono essere monitorizzati nelle ore successive all'intervento con particolare attenzione al bilancio idrico, ai valori di osmolalità plasmatica e urinaria e a quelli della sodiemia. Per evitare correzioni incongrue e spesso pericolose della natremia e della diuresi devono essere fissati alcuni punti fondamentali. I possibili quadri clinici del DI post-operatorio sono 3: transitorio, permanente, trifasico.

Il DI **transitorio** è il più comune (50-60% dei casi) e si osserva nei pazienti sottoposti a neurochirurgia transfenoidale per microadenomi ipofisari o macroadenomi ancora intrasellari.

Il DI **permanente o prolungato** si osserva nei pazienti sottoposti a neurochirurgia transcranica per macroadenomi ad estensione extrasellare e in quasi tutti i pazienti affetti da grandi masse sellari ed extrasellari (tipico il craniofaringioma).

Il DI **trifasico** si osserva spesso nei pazienti del gruppo precedente ed è caratterizzato da 3 fasi ben distinte:

- I fase (0-4 gg): DI per effetto del danno sui neuroni ADH-secernenti, con assenza di secrezione di ormone e sviluppo di possibile ipernatriemia;
- II fase (5-10 gg): normalizzazione del bilancio idrico, con possibile intossicazione di acqua ed iponatriemia per il rilascio non controllato dal peduncolo ipofisario di ADH presintetizzato;
- III fase (> 10-12 gg): DI permanente.

La terapia del DI nella I fase post-operatoria, se il paziente è cosciente e mantiene intatto il senso della sete (la guida migliore per la sostituzione dei liquidi), può anche essere la semplice idratazione orale. Evitare la somministrazione di desmopressina (d-DAVP), che migliora nettamente diuresi ed eventuale ipernatriemia, ma può (se non sospesa durante la II fase del DI post-operatorio) condurre ad un eccessivo risparmio di acqua libera, con conseguente rischio di "intossicazione d'acqua" (iponatriemia e edema cerebrale). La III fase del DI permanente deve essere trattata con la desmopressina.

Ben più complicata la terapia di pazienti in coma post-chirurgico con incapacità di idratarsi per via orale: la via principale per il trattamento di questi pazienti è la somministrazione di liquidi per via venosa, con l'uso accorto della d-DAVP per via sottocutanea in piccole dosi ad intervalli di 8 ore. Il pericolo maggiore in questi casi è la rapida correzione dell'ipertonicità plasmatica con soluzioni ipotoniche di NaCl, che può condurre ad edema cerebrale con convulsioni generalizzate in oltre il 40% dei casi. La regola indica come "ideale" la correzione di una condizione di grave ipertonicità insorta in modo acuto con una infusione di liquidi ad una velocità in grado di ridurre il sodio plasmatico al massimo di 0.5 mEq/L/ora. Per decidere il tipo di infusione da effettuare e a quale velocità effettuarla è importante considerare i seguenti parametri: paziente ipo o euvolemico, rapidità di insorgenza dell'ipernatriemia (< o > 24-48 ore), gravità dell'ipernatriemia (> o < 160 mEq/L).

Tre sono i possibili "scenari clinici":

a) nei pazienti con modesta ipovolemia e sodiemia < 160 mEq/L è ideale la soluzione ipotonica di NaCl allo 0.45%;
b) nei pazienti con ipernatriemia acuta (24-48 h) e sodiemia > 160 mEq/L, senza segni di ipovolemia grave è ideale la soluzione di glucosio al 5%;
c) nei pazienti con ipernatriemia acuta (24 h) e sodiemia > 160 mEq/L e con segni di ipovolemia grave è ideale la soluzione isotonica di NaCl 0.9%.

Il deficit di acqua libera può essere stimato dalla seguente formula matematica:

$$0.6 \times [(\text{sodiemia} + 140) - 1]$$

Per calcolare le variazioni della sodiemia indotte da 1 litro di soluzione a diverso contenuto di sodio, si puo utilizzare la formula semplificata di Adrogue e Madias (1-2), calcolo peraltro complicato anche se sono disponibili siti internet adeguati a questo fine.

La terapia sostitutiva ormonale del DI si avvale della Desmopressina (d-DAVP) analogo dell'ADH che possiede una potente azione anti-diuretica ma è privo di attività vaso-pressoria. Per anni è stato disponibile il farmaco (Minirin del commercio) in soluzione acquosa spray dove 1 puff è pari a 10 μg. Da circa 3 anni il farmaco è anche disponibile in compresse da 60 e 120 μg per via sublinguale, molto utili in caso di pazienti con chirurgia trans-nasale e conseguenti lesioni della mucosa e/o in pazienti che viaggiano molto (la confezione spray deve essere conservata in frigorifero).

- Spray nasale: DI parziale 1 puff ogni 24/12 ore; DI grave 1-2 puff ogni 8 ore.
- Compresse s.l.: DI parziale 60-120 μg ogni 24/12 ore; DI grave 120 μg ogni 8 ore.
- Le fiale di d-DAVP sono da 4 μg e devono essere limitate all'uso s.c. in pazienti in coma in quadri clinicamente critici nelle fasi post-operatorie. Il d-DAVP ha azione molto potente con emivita tra 12 e 36 ore. È quindi prudente la somministrazione iniziale di ¼ di fiala ogni 12-24 ore con monitoraggio della sodiemia e del bilancio idrico per possibile pericolo di "intossicazione di acqua".

Nei pazienti cui viene somministrata la d-DAVP, l'attività anti-diuretica non è sopprimibile; per questa ragione l'acqua ingerita dal paziente o somministrata per via venosa non può essere eliminata normalmente. La terapia, quindi, può esporre il paziente al rischio di iponatriemia da ritenzione di acqua libera. Questo rischio è maggiore nei casi di pazienti in terapia cronica che hanno una percezione alterata dello stato di idratazione, nei rari casi di poliuria adipsica da lesione degli osmorecettori ipotalamici, nei casi di DI parziale che può migliorare nel tempo e nell'uso improprio della terapia con d-DAVP nel periodo post-operatorio dopo chirurgia della regione sellare.

Bibliografia

- Adrogue HJ, Madias NE. Primary Care: Hypernatremia. N Engl J Med 2000, 342: 1499.
- Adrogue HJ, Madias NE. Primary Care: Hyponatremia. N Engl J Med 2000, 342: 1581-9.

Diabete insipido: forme transitorie, fruste e renali.

Gaetano Lombardi, Rosario Pivonello, Pasquale Vitale, Annamaria Colao
Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica,
Università degli Studi "Federico II", Napoli

Accanto alle forme classiche di diabete insipido centrale, esistono altre forme di rilevanza clinica, quali il diabete insipido di origine renale, il diabete insipido transitorio e quello parziale.

Il diabete insipido di origine **renale** determina un difetto della capacità di concentrazione renale nonostante la presenza di adeguati livelli circolanti di ADH. Come nel caso del diabete insipido centrale, i pazienti con diabete insipido nefrogenico non sono in grado di concentrare l'urina in maniera appropriata. Il meccanismo della sete previene l'ipernatriemia grave nei pazienti in grado di assumere acqua, ma, a differenza di quanto avviene nel diabete insipido centrale, la risposta all'ADH esogeno è assente. I soggetti con diabete insipido di origine renale manifestano polidipsia, ipostenia e poliuria. Si distinguono due forme a differente etiologia: una forma congenita, recessiva, legata all'X, che vede i pazienti maschi mostrare più frequentemente la sintomatologia più severa e una forma acquisita, associata frequentemente a patologie della midollare renale o dei nefroni distali, quali la malattia policistica, la nefropatia drepanocitica, il rene a spugna midollare, la sindrome di Sjogren e il mieloma. Solitamente i sintomi della forme congenite compaiono alla nascita e, a causa dell'incapacità della comunicazione della sete da parte del neonato, possono evolvere drasticamente verso l'ipernatriemia, la febbre, il vomito e le convulsioni. Alcuni pazienti possono sviluppare anche ritardi mentali permanenti. Nelle forme acquisite la sintomatologia è indistinguibile dalle forme centrali e la diagnosi differenziale è indirizzata dall'evidenza di una patologia renale o sistemica con complicanze renali note, oltre che dalla mancata risposta alla somministrazione di arginin-vasopressina esogena (AVP). Nel diabete insipido centrale completo, infatti, l'osmolalità urinaria massima in condizioni di restrizione idrica è < 300 mOsm/L; questo valore aumenta sostanzialmente dopo la somministrazione di vasopressina. Nel diabete insipido nefrogenico, l'osmolalità urinaria massima in condizioni di restrizione idrica è compresa fra 300 e 500 mOsm/L; questo valore si modifica molto poco in risposta alla vasopressina. Poco affidabili, invece, risultano i dosaggi sierici dell'AVP, che comunque in questi soggetti risulta al di sopra dei valori della norma. La terapia consiste nel liberalizzare l'introito di acqua, dal momento che le complicanze serie sono rare se il paziente adegua il suo apporto idrico in relazione alla sensazione di sete, che pertanto è necessario che sia conservata. Mediante questo approccio la sintomatologia poliurica e polidipsica non si attenuerà; pertanto può essere di aiuto la somministrazione dei diuretici tiazidici, quali l'idroclorotiazide alla dose di 1-2 mg/Kg/die e di indometacina alla dose di 1.5-3 mg/Kg.

Il diabete insipido **parziale** è una forma clinica caratterizzata dalla presenza di una sintomatologia assimilabile alla forma completa, ma con manifestazioni più sfumate e meno severe. Così come la forma classica, anche quella parziale è associata alla presenza di lesioni del nucleo sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo o di una porzione variabile del peduncolo ipofisario o della neuroipofisi. Generalmente le lesioni complete ma esclusive di quest'ultima regione anatomica conducono allo sviluppo di diabete insipido parziale, poiché sono risparmiati i nuclei dove ha sede la sintesi dell'ormone anti-diuretico (ADH). Le cause più comuni sono sovrapponibili alla forma centrale completa e annoverano, tra le altre, la chirurgia ipofisaria e i tumori sovra- e intrasellari, i traumi cranici, la sarcoidosi e la tubercolosi, gli aneurismi e le infezioni meningee o cerebrali. L'esordio della sintomatologia è spesso insidioso e può verificarsi a qualunque età; naturalmente, accanto alla polidipsia e alla poliuria sono presenti anche i sintomi delle lesioni associate. La diagnosi del diabete insipido parziale si effettua mediante il test di deprivazione idrica, durante il quale un soggetto sano è in grado di incrementare l'osmolarità urinaria a valori ben al di sopra di quella plasmatica (> 700 mOsm/L) senza incremento dopo la somministrazione di vasopressina; i pazienti con DI sono generalmente incapaci di concentrare le urine fino a un valore superiore all'osmolalità plasmatica e l'osmolalità delle loro urine aumenta di un valore > 50% dopo la somministrazione di vasopressina. I pazienti con DI parziale sono spesso in grado di concentrare le urine un po' al di sopra dell'osmolalità plasmatica, senza raggiungere i parametri normali; nel diabete insipido centrale parziale, l'osmolalità urinaria massima è compresa fra 300 e 800 mOsm/L dopo restrizione idrica e dopo la somministrazione di vasopressina è atteso un incremento > 10% dell'osmolalità urinaria. La terapia di questa forma consiste nella somministrazione di piccole dosi di DDAVP (desmopressina acetato), 10 μg/die in due somministrazioni frazionate.

Un ulteriore sottotipo di diabete insipido è quello **transitorio** che si presenta clinicamente in maniera simile alla forma completa, ma solitamente è reversibile e circoscritto nel periodo immediatamente successivo all'estrinsecarsi della causa scatenate. Le condizioni cliniche a cui si associa più frequentemente il diabete insipido transeunte sono le apoplessie ipofisarie, sia spontanee, sia gravidiche che post-chirurgiche, la gravidanza soprattutto se associata a pre-eclampsia, i traumi cranici e gli interventi neurochirurgici nella regione ipotalamo ipofisaria. Esistono cause più rare di diabete insipido transitorio, fra cui quelle da intossicazione da olanzapina o da acido valproico, oltre a quello che può svilupparsi nei nati pre-termine. La diagnosi e la terapia sono sovrapponibili alle forme complete e definitive, ma è necessario un monitoraggio più stretto della funzione acquaretica per non rischiare di sovradosare o somministrare inopportunamente AVP nei pazienti in cui la funzione ipotalamica di regolazione della diuresi si è riattivata.

Take-home messages

Ezio Ghigo
Torino

Aula 5
Nuovi approcci alla terapia dei tumori tiroidei

Risultati ed efficacia

Rossella Elisei, E. Molinaro, L. Agate, V. Bottici, P. Passannanti, A. Biagini, D. Viola, L. Lorusso, V. Cappagli, L. Valerio, Aldo Pinchera
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa, Pisa

La chemioterapia sistemica utilizzata nei carcinomi tiroidei in fase avanzata o metastatica ha un'efficacia limitata (risposta < 25%); pertanto, nello scorso decennio la ricerca farmacologica si è focalizzata sullo sviluppo di farmaci inibenti i recettori tirosin-chinasici (TKI), la cui attivazione stimola la proliferazione cellulare, l'angiogenesi, l'invasione e la formazione di metastasi.

L'insorgenza della maggior parte dei carcinomi papillari della tiroide (PTC) è dovuta ad una singola mutazione attivante di uno dei seguenti oncogeni: *BRAF*, *RAS* e *RET/PTC*; questi codificano per alcune chinasi che attivano la via intracellulare delle MAPK, che regola la crescita cellulare. Allo stesso modo, mutazioni, sia germinali che somatiche, a livello del gene *RET* provocano l'attivazione della via delle MAPK nel carcinoma midollare della tiroide (MTC). Le chinasi entrano in gioco anche nel processo di neoangiogenesi tumorale, che è attivato dall'interazione tra fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e specifici recettori TK (VEGF-R 1 e 2). Altri recettori TK ed i rispettivi ligandi, tra cui il fattore di crescita epidermico EGF e il suo recettore EGF-R, possono rappresentare un bersaglio per i TKI.

Tra i vari TKI ad oggi in sperimentazione clinica nei carcinomi tiroidei, ricordiamo i seguenti.

Motesanib (AMG706): agisce sui VEGFR 1, 2 e 3 ed inibisce l'autofosforilazione di *RET,* sia mutato che wild-type. In uno studio di fase 1 è stata valutata l'attività anti-tumorale in pz con neoplasia solida maligna in fase avanzata e tra questi c'erano 5 pz con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) ed 1 con MTC: 3 di essi hanno mostrato una risposta parziale (RP) con una riduzione > 30% del diametro tumorale. Alcuni studi multicentrici di fase 2 sono stati condotti su 93 pz con DTC e 91 con MTC: hanno evidenziato una RP nel 14% dei DTC e nel 2% degli MTC ed una stazionarietà (SD), per 24 settimane, rispettivamente nel 35% e nell'81% dei pz.

Axitinib (AG013736): agisce sui VEGF-R. In uno studio di fase 1 sono stati esaminati 36 pz con neoplasia solida maligna in fase avanzata: uno dei 5 pz con tumore tiroideo ha mostrato una riduzione della massa tumorale, ma nessuno ha mostrato una RP. Uno studio di fase 2, multicentrico, ha valutato l'efficacia del farmaco su 60 pz con DTC o MTC in fase avanzata o metastatica: nel 30% dei casi si è registrata una RP e nel 38% una SD.

Vandetanib (ZD6474): agisce sui VEGF-R 2 e 3, su *RET* e su EGF-R. In uno studio multicentrico di fase 2 sono stati arruolati 30 pz con MTC familiare metastatico: si è registrata una RP nel 20% dei pz ed una stazionarietà per 24 settimane nel 53%, con un beneficio clinico totale nel 73% dei casi. Inoltre, i livelli di calcitonina si sono ridotti di oltre il 50% in quasi 2/3 dei pz. Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio internazionale di fase 3, eseguito su pazienti con MTC sia sporadico che familiare: hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nella durata dell'intervallo libero da malattia nei pazienti trattati con il farmaco rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo. Inoltre, lo studio ha dimostrato che i pazienti che rispondono meglio alla terapia sono quelli in cui è stata documentata la presenza della mutazione di *RET,* sebbene una certa risposta sia stata osservata anche nei soggetti non mutati. Grazie ai risultati di questo studio, Vandetanib è stato approvato dalla Food and Drug Administration ed è già in vendita negli USA. L'agenzia europea per l'approvazione dei farmaci (EMEA) sta valutando la possibilità di rendere disponibile Vandetanib anche in Europa.

XL184: inibisce VEGF-R 1 e 2, c-*Met*, *RET*, c-*Kit*, FLT3 e Tie 2. L'azione inibitoria su c-*Met* fornirebbe un'azione sinergica a quella anti-RET nel carcinoma tiroideo, data la maggiore espressione di questi recettori nel PTC e nel MTC. Lo studio di fase 1, eseguito su 85 pazienti con neoplasia maligna solida, di cui 34 MTC, ha mostrato una RP in 14 (41%) MTC e un beneficio clinico (RP+SD) in 31 (91%) MTC. È attualmente in corso uno studio di fase 3, in cui XL184 viene comparato a placebo in pazienti adulti con MTC, per valutare la possibilità di registrazione del farmaco.

Sorafenib (BAY43-9006): inibisce VEGF-R 2 e 3, *RET* e *BRAF*. È attualmente approvato dalla FDA e da EMEA per il trattamento del carcinoma renale avanzato e per l'epatocarcinoma. Uno studio di fase 2 ha valutato 41 pz con PTC metastatico: si è registrata una RP nel 15% dei pz ed un beneficio clinico (PR+SD) nel 71% dei pz. In un piccolo studio pilota 2/5 pz con MTC metastatico hanno presentato una risposta dopo 6 mesi di trattamento (inclusa una risposta completa) ed in tutti si è avuto un miglioramento della sintomatologia. È in atto uno studio di fase 3 in pz con DTC in fase avanzata o metastatica refrattario al radioiodio. L'arruolamento in questo studio è stato completato ed al momento attuale è in corso la valutazione "ad interim" di cui presto si conoscerà il risultato.

Tutti i farmaci TKI hanno il grande vantaggio della somministrazione orale, ma purtroppo si hanno anche molti effetti collaterali, alcuni dei quali (i.e ipertensione, orticaria, diarrea, ecc) controllabili con terapie adeguate, mentre altri (i.e anoressia, affaticamento, perdita di peso, ecc) per essere controllati o ridotti necessitano della riduzione della dose giornaliera del farmaco. Sebbene non si abbiano ancora dati sull'influenza di tali farmaci sulla sopravvivenza, è ormai abbastanza consolidata l'osservazione della loro capacità di ridurre e/o stabilizzare le lesioni metastatiche in una significativa percentuale di casi e di determinare un significativo incremento dell'intervallo libero da progressione di malattia.

I limiti e le indicazioni

Efisio Puxeddu
Università degli Studi di Perugia

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un significativo aumento dell'incidenza dei carcinomi tiroidei e la maggior parte dei casi è rappresentata da neoplasie differenziate, caratterizzate in genere da una prognosi molto buona. Tuttavia, dopo il trattamento iniziale il 15% dei pazienti presenta persistenza o recidiva della neoplasia e, nell'ambito di questo sottogruppo, coloro che sono affetti da carcinomi localmente avanzati o metastatici che non rispondono più alle terapie convenzionali (terapia chirurgica e radioiodio) sono destinati a soccombere alla malattia. Questo scenario ha iniziato a cambiare in conseguenza dello sviluppo delle terapie a bersaglio.

In effetti la comprensione di molti degli eventi molecolari coinvolti nella formazione del cancro ha permesso lo sviluppo di nuovi farmaci che hanno come bersaglio alcune delle molecole chiave implicate nell'angiogenesi e nel

mantenimento del fenotipo maligno delle cellule tumorali. Si tratta in genere di piccole molecole in grado di inibire la funzione enzimatica tirosin-chinasica di diversi mediatori del signaling (TKI) o di anticorpi che in modo specifico bloccano l'attività biologica dei loro bersagli. Sono oggi disponibili i risultati di numerosi studi clinici di fase I e di fase II e di uno studio di fase III rivolti a testare l'efficacia di questi farmaci anche nei carcinomi tiroidei avanzati. In particolare, nella primavera 2011 l'FDA ha registrato in Nord America il TKI vandetanib per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide sintomatico o progressivo nei pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica non resecabile.

Tra i farmaci studiati, oltre al vandetanib, anche sorafenib e cabozantinib si sono distinti per la loro efficacia e hanno raggiunto la sperimentazione clinica di fase III. Peraltro farmaci di seconda generazione e inibitori chinasici super-selettivi stanno dimostrando dei profili di efficacia e di tossicità ancora più promettenti e probabilmente raggiungeranno presto la sperimentazione clinica più avanzata.

L'uso di questi farmaci è però gravato da alcuni limiti che devono essere conosciuti, perché impattano in modo significativo sulle loro indicazioni terapeutiche.

Tra i limiti dobbiamo ricordare, in primo luogo, che l'uso dei TKI secondo gli schemi attuali della somministrazione in monoterapia si associa soprattutto con stabilizzazioni di malattia (dal 30 al 70%) e solo in misura minore con risposte oggettive [riduzione della somma dei diametri massimi delle lesioni bersaglio ≥ 30%] (dal 10 al 50% dei pazienti trattati, con i risultati migliori ottenuti con i farmaci di seconda generazione), che rarissimamente sono complete. In effetti da soli questi farmaci rappresentano più dei tumoristatici, piuttosto che dei tumoricidi.

Il secondo aspetto è rappresentato dalla durata della loro azione, che seppure lunga rispetto a tutti gli altri trattamenti disponibili una volta che il tumore diventa resistente al radioiodio, è limitata nel tempo con una mediana di "progression-free survival" che oscilla tra i 12 e i 24 mesi. È ormai percezione comune che lo sviluppo di resistenza ad un TKI si associa ad una verosimile accelerazione della progressione della malattia. Questo è probabilmente legato al fatto che il blocco di una via di signalling coinvolta nella tumorigenesi, quale per esempio quella che regola l'angiogenesi attraverso l'interazione tra VEGF e i suoi recettori, determina una pressione selettiva che spinge verso l'attivazione di vie che bypassano il blocco, talvolta più potenti, quali nello specifico lo stimolo di vie angiogenetiche alternative.

Va sottolineato che ad oggi non è stato dimostrato un effetto dei TKI sulla "overall survival" dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo avanzato. Inoltre, va ricordato che la loro efficacia sembra essere maggiore in presenza di metastasi riccamente vascolarizzate, quali quelle che si sviluppano a livello polmonare o epatico, e minore progressivamente nelle metastasi linfonodali e in quelle ossee.

Infine, non vanno dimenticati gli effetti collaterali, che seppure gravi (grado 3 e 4) in non più del 30-40% dei soggetti trattati, sono spesso cronici e come tali possono pesantemente compromettere la qualità di vita dei pazienti. Questi includono comparsa di ipertensione arteriosa o peggioramento di una ipertensione pre-esistente, rash o eritemi cutanei, sindrome mano-piede, mucositi, riduzione della frazione di eiezione ventricolare, prolungamento dell'intervallo Q-T, mielosoppressione, astenia, diarrea, malassorbimento, pancreatite, epatite, aumentato fabbisogno di L-tiroxina (sunitinib e motesanib) e sviluppo di cheratoacantomi e carcinomi squamocellulari (sorafenib e PLX4032).

Per quanto riguarda le indicazioni, la prima informazione importante è sicuramente quella che la terapia con TKI nel carcinoma della tiroide va riservata ai pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica che non rispondono ai trattamenti convenzionali (chirurgia e nel caso dei carcinomi differenziati radioiodio). Si tratta spesso di tumori poco differenziati che presentano metastasi caratterizzate da un elevato metabolismo del glucosio alla PET con 18F-FDG. Tuttavia in considerazione dell'effetto circoscritto nel tempo e soprattutto degli effetti collaterali sopra riportati non vale la pena di trattare tutti i pazienti, ma di riservare il trattamento a quelli sintomatici o con progressione documentabile radiologicamente applicando i criteri RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] (aumento della somma dei diametri maggiori delle lesioni bersaglio ≥ 20% o comparsa di nuove lesioni in un determinato lasso di tempo, che nei protocolli clinici è generalmente stabilito in 14 mesi). Il quesito a cui forse solo i protocolli in corso potranno dare risposta è se anche la progressione di lesioni piccole debba essere già trattata o se sia meglio aspettare che la metastasi raggiunga una dimensione significativa in grado di diventare potenzialmente sintomatica. Personalmente al momento opterei per questa seconda possibilità, ma credo che per rispondere con certezza si debbano attendere i risultati dei nuovi studi.

Infine, sappiamo che ogni farmaco è dotato di un suo peculiare profilo di efficacia, che determina il numero delle risposte cliniche in una determinata popolazione trattata. Anche se in questo ambito si sono fatti dei progressi, l'individuazione di tutti i fattori predittivi di una risposta ad un TKI è ancora lontana da venire. Sicuramente sappiamo che i nuovi inibitori super-selettivi di *BRAF* dovranno essere riservati ai pazienti che presentano mutazioni dell'oncogene ($BRAF^{V600E}$) per garantire la loro efficacia e evitare la comparsa di effetti paradossi di stimolo della crescita tumorale. Sappiamo anche che la presenza di mutazioni di *RAS* è una controindicazione all'uso di inibitori di *BRAF*, poiché in presenza di mutazioni di *RAS* gli inibitori di *BRAF* condizionano un'attivazione paradossa della via MAPK e non la sua inibizione. Sappiamo infine che la mutazione del codone 804 di *RET*, rende il recettore insensibile all'effetto inibitorio del vandetanib. Da questi esempi si capisce come la farmacogenomica cominci a giocare una parte importante nella selezione dei pazienti e dei farmaci da utilizzare. Sicuramente un miglioramento delle conoscenze relative ai bersagli delle diverse molecole, combinato con lo studio routinario dei profili genetici dei tumori, permetterà presto un approccio personalizzato con un significativo guadagno di efficacia di questi nuovi farmaci. Inoltre la strategia vincente del trattamento anche dei carcinomi tiroidei avanzati risiederà probabilmente nella combinazione razionale di più farmaci e nello sviluppo di terapie di seconda e terza linea da utilizzare in sequenza in presenza dello sviluppo di resistenza a quella precedente.

Take-home messages

Nadia Cremonini
U.O.C. Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Azienda USL di Bologna

Carcinomi di origine follicolare. Il carcinoma differenziato della tiroide rappresenta la neoplasia più frequente in ambito endocrino e la sua incidenza è cresciuta negli ultimi anni, a fronte di una stabilità della mortalità. Dopo il trattamento iniziale (chirurgia, terapia radiometabolica), circa il 10-15% dei pazienti presenta recidiva loco-regionale e/o metastasi a distanza e le modalità terapeutiche applicabili comprendono la terapia chirurgica per le recidive loco-regionali o per le metastasi a distanza se singole (ossee, encefaliche) o in numero limitato (polmonari), radioiodio (per lesioni captanti), radioterapia esterna (stereotassica a scopo terapeutico per lesioni polmonari, gamma-knife per lesioni cerebrali, palliativa per lesioni ossee), terapie loco-regionali (radiofrequenze) se controindicata la terapia chirurgica.

In una parte dei pazienti, però, le recidive loco-regionali e/o le lesioni a distanza perdono in parte o completamente la capacità iodofissante e non sono suscettibili di terapia chirurgica: per

questi pazienti, costituiscono una grande speranza le terapie "targeted", in particolare i farmaci inibenti i recettori tirosin-chinasici (TKI), nate dalle conoscenze acquisite in questi anni sulla patogenesi molecolare dei carcinomi tiroidei.

Delle varie molecole TKI utilizzate nei trial clinici in corso, hanno dimostrato una maggiore efficacia motesanib, sorafenib, axinitib e sunitinib, ma va sottolineato che l'efficacia è relativa

1) a risposta parziale (RP) delle lesioni (con maggiore risposta delle metastasi polmonari ed epatiche rispetto a quelle linfonodali e scheletriche), in percentuali variabili da 10 a 50%
2) ad aumento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), compresa tra i 12 e i 24 mesi
3) a stabilizzazione di malattia (30-70 %),

ma nessuna molecola ha indotto aumento della sopravvivenza complessiva.

In una percentuale non trascurabile di pazienti poi, si rende necessaria la riduzione della posologia del farmaco, e in alcuni anche la sospensione, per la tossicità non trascurabile: effetti collaterali gravi, grado 3 e 4, insorgono nel 30-40% dei pazienti e possono peggiorare in modo significativo la loro qualità di vita. Per alcune molecole si rende necessario un adeguamento della terapia con L-tiroxina (per aumentato fabbisogno).

Al fine di individualizzare in modo appropriato la terapia con TKI sarà sempre più necessario tipizzare le neoplasie sotto il profilo molecolare. Oggi già sappiamo che:

- i nuovi inibitori super-selettivi di *BRAF* andranno riservati ai pazienti con neoplasia con mutazione BRAFV600E, per ottenere un'efficacia terapeutica ed evitare effetti paradossi di stimolo della crescita neoplastica,
- la presenza di mutazioni di *RAS* è una controindicazione all'uso di inibitori di *BRAF*, in quanto inducono una attivazione paradossa della via MAPK anziché la sua inibizione.

Carcinoma midollare (CMT). Al momento della diagnosi, in particolare per le forme sporadiche di CMT, se la neoplasia è clinicamente evidente, il 50-75% dei pazienti presenta metastasi linfonodali (solo il 20-30% di questi pazienti andrà in remissione con un'adeguata chirurgia iniziale), e fino al 20% presenta metastasi a distanza: in questi pazienti la sopravvivenza a 10 anni crolla a meno del 40%. Nelle forme avanzate localmente e con metastasi a distanza non suscettibili di terapia chirurgica (ad oggi la chirurgia rimane l'unico trattamento che può portare a guarigione questa neoplasia), trattamenti quali la radioterapia esterna (ERBT), la chemioterapia (CHT) possono migliorare la sopravvivenza in presenza di metastasi linfonodali, ma non la sopravvivenza complessiva (ERBT), dare risposte parziali nel 25-30%, mentre le risposte complete sono aneddotiche (CHT).

Sono in corso molti trial clinici con TKI, ma i risultati più promettenti derivano dai trial con vandetanib e cabozantinib (XL184).

Vandetanib, è l'unico farmaco approvato da FDA (aprile 2011) per il trattamento di CMT localmente avanzato e/o metastatico, non resecabile, se sintomatico e in progressione; l'approvazione è derivata dai risultati di un trial randomizzato, in doppio-ceco, di fase III, che hanno dimostrato un significativo aumento di PFS nei pazienti trattati (n=231, 22.6 mesi) *vs* i pazienti in placebo (n=100, 16.4 mesi); tale incremento di PFS riflette una riduzione di rischio di progressione di malattia del 65%; non è stata osservata una maggiore sopravvivenza complessiva. Per quanto concerne gli effetti collaterali di vandetanib, particolare attenzione andrà posta all'allungamento dell'intervallo QT: sono stati riportati casi di torsione di punta e morte improvvisa.

Per i pazienti con CMT che non rispondono a terapie con TKI, le possibili cause di resistenza a TKI includono:

- nelle forme sporadiche di CMT: mutazioni somatiche di *RET* assenti nel 25-40% dei casi;
- alcune mutazioni *RET* conferiscono resistenza a TKI: per esempio, la mutazione del codone 804 nei confronti di vandetanib;
- nello stesso tumore si può verificare attivazione di più recettori TK: se ne blocchiamo uno con monoterapia TKI, gli altri mantengono il segnale pro-oncogeno, e possono andare incontro ad un processo di attivazione.

Per una neoplasia come il CMT che, anche in fase metastatica, spesso presenta progressione molto lenta, ma anche una percentuale di DTC refrattari allo 131-I presenta progressione lenta, è imperativo fare un bilancio tra potenziale beneficio clinico di queste terapie e il loro profilo di tossicità: ecco perché nei pazienti con carcinoma tiroideo avanzato la terapia con TKI va proposta in presenza di accertata progressione di malattia, documentabile radiologicamente secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), in pazienti con condizioni cliniche generali discrete (ECOG performance status 0-2), con aspettativa di vita accettabile e nell'ambito di trial clinici.

In base ai risultati disponibili, è verosimile che una singola terapia-bersaglio non sarà il trattamento ottimale per i CMT e DTC metastatici in progressione, ma che si renderà necessaria una terapia combinata o sequenziale (se insorge resistenza a quella precedente con conseguente nuova progressione della malattia) con più agenti, per un effetto terapeutico sinergico, senza potenziare la tossicità, e che possa garantire una buona qualità di vita ai nostri pazienti.

Bibliografia

- Cooper DS, Doherty G, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 19: 1-48.
- Tuttle RM, Douglas Wb, Byrd D, et al. NCCN Practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2010, 8: 1228-74.
- Sherman SI. Chemiotherapy for differentiated thyroid cancer. www.uptodate.com – last uptodate 16 Giugno 2011.
- Tuttle RM. Treatment of medullary thyroid cancer. www.uptodate.com – last uptodate 20 Settembre 2010.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): a randomized, double-blind phase III trial (ZETA). J Clin Oncol 2010, 28 (No 15 suppl): abs 5503.

Aula 6

Tumori del testicolo: dal sospetto clinico al trattamento (con SIAMS)

Tumori del testicolo: fattori di rischio

Andrea Garolla

Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche,
Centro per la Criopreservazione dei Gameti Maschili, Università di Padova

I tumori del testicolo (TT) rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi giovani di età compresa tra i 15 ed i 35 anni (1). Negli ultimi anni si è registrato un incremento notevole e continuo nell'incidenza di questa patologia, soprattutto nei paesi industrializzati, e attualmente in Italia si verificano circa 600 nuovi casi all'anno.

Molti sono i fattori di rischio che sono stati studiati come causa predisponente di TT, ma

solo per alcuni di essi esiste un elevato livello di evidenza, come per il criptorchidismo, il pregresso tumore testicolare controlaterale, una storia familiare di TT, la presenza di disgenesia gonadica e l'infertilità da testicolopatia primaria (2), considerati ormai in chiara associazione con questa neoplasia.

Il fattore di rischio su cui la letteratura sembra essere più concorde è il criptorchidismo, che consiste nell'assenza unilaterale o bilaterale dei testicoli nello scroto, per mancanza della normale discesa gonadica attraverso il canale inguinale. Il 4% circa dei nati di sesso maschile è criptorchide, ma l'incidenza di criptorchidismo mono o bilaterale sale al 10% nei soggetti affetti da TT. Le cause di questa patologia possono essere ricondotte a difetti anatomici che costituiscono ostacoli meccanici alla normale discesa del testicolo, ad anomalie cromosomiche o ad alterazioni endocrine. È stato riportato che l'incidenza dei tumori è maggiore nei pazienti con ritenzione testicolare intra-addominale rispetto a quelli con ritenzione intra-canalicolare e che il rischio non è confinato al solo testicolo affetto, ma anche a quello controlaterale normalmente disceso.

Per quanto riguarda la predisposizione familiare, nel 2% dei casi è possibile riscontrare una positività per la stessa patologia nei familiari dei soggetti con TT ed inoltre i fratelli dei pazienti hanno un rischio da 6 a 10 volte maggiore rispetto al resto della popolazione maschile.

Le neoplasie testicolari possono avere anche una causa genetica (3). In particolare, in soggetti affetti da TT è stata riscontrata un'elevata prevalenza di mutazioni del recettore per gli androgeni. Inoltre alcuni aplotipi, dei polimorfismi che regolano la sensibilità del recettore androgenico, si associano ad un incrementato rischio di questa patologia (4). In alcuni casi di TT è stata riscontrata la presenza dell'isocromosoma i(12p), cioè la duplicazione del braccio corto del cromosoma 12. Peraltro, alcuni geni che intervengono nel ciclo cellulare, come la ciclina D2, sono localizzati nel cromosoma 12 e sono iperespressi in queste neoplasie. Infine, una mutazione nel cromosoma Xq27 è stata associata all'aumentato rischio familiare di contrarre tale neoplasia, specialmente quando uno o più dei maschi è affetto da una forma bilaterale. È interessante notare che le famiglie con casi di criptorchidismo mostrano più frequentemente mutazioni in questa regione cromosomica.

Recentemente è stata dimostrata una correlazione fra neoplasie a cellule germinali del testicolo e livelli elevati di estrogeni durante la decima settimana gestazionale, che potrebbero agire sul testicolo in fase embrionale influenzando negativamente la sua capacità spermatogenetica e la sua fisiologica discesa nello scroto.

Anche l'esposizione della madre durante la gravidanza ad alcool, sedativi, e radiazioni ionizzanti sono da considerarsi fattori di rischio.

Altri fattori, invece, sono definiti probabili, come l'atrofia e l'ipotrofia testicolare, o di dubbio significato, come i traumi scrotali, l'ernia inguinale ed i fattori occupazionali. In particolare, i primi due fattori sembrerebbero non direttamente correlati allo sviluppo del TT, mentre un incrementato rischio di tumore è stato evidenziato nei soggetti impiegati nella lavorazione del petrolio greggio, nell'estrazione di gas naturali, nella lavorazione della pelle o di metalli, nelle cartiere o nei cantieri aerei, negli addetti all'agricoltura e all'allevamento del bestiame (2). Per quanto riguarda i traumi testicolari, non è mai stato dimostrato con certezza che questi possano indurre la neoplasia. Si ritiene infatti che l'evento traumatico consenta di giungere alla diagnosi di TT, grazie all'esame obiettivo e all'ecografia scrotale, in soggetti con neoplasia già presente ma ancora in fase subclinica. Infine il fumo, l'obesità, il varicocele, l'idrocele, l'alcool e la vasectomia, precedentemente considerati coinvolti nella patogenesi del TT testicolare, sono stati recentemente esclusi (2).

Un ruolo ancora controverso nell'eziopatogenesi del TT è rivestito dalle microlitiasi testicolari (TM). Questa condizione, caratterizzata da calcificazioni singole o multiple distribuite casualmente nel parenchima, è di solito diffusa in entrambi i testicoli, ma sono stati descritti casi di distribuzione unilaterale e di distribuzione focale in un testicolo. L'origine di queste calcificazioni e l'esatto meccanismo attraverso il quale si sviluppano non sono noti. La TM è presente anche nei testicoli normali, anche se la maggior parte degli studi scientifici presenti in letteratura suggerisce una significativa associazione fra TM e TT. Tuttavia, l'attuale classificazione della TM come una condizione premaligna non è chiaramente supportata dalla letteratura e tutti gli autori sono concordi riguardo al fatto che un regolare follow-up sia sufficiente nei soggetti con TM.

Poiché il TT colpisce i maschi in una fascia di età ben definita, come suggerito da una recente review della letteratura internazionale (5), una politica di informazione, di valutazione dei fattori di rischio e di screening rivolta ai giovani maschi, sarebbe in grado prevenire o perlomeno di ridurre significativamente l'incidenza, gli effetti collaterali e la mortalità che si associano a questa patologia.

Bibliografia

1. Pectasides D, Pectasides E, Constantinidou A, Aravantinos G. Current management of stage I testicular non-seminomatous germ cell tumours. Crit Rev Oncol Hematol 2009, 70: 114-23.
2. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol 2004, 22: 2-14.
3. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. Nat Rev Cancer 2011, 11: 278-88.
4. Garolla A, Ferlin A, Vinanzi C, et al. Molecular analysis of the androgen receptor gene in testicular cancer. Endocr Relat Cancer 2005, 12: 645-55.
5. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochr Datab Syst Rev 2011, 16: 2-10.

Diagnostica clinica e strumentale

Andrea M Isidori

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza, Roma; andrea.isidori@uniroma1.it

Con l'aumento del numero di ecografie scrotali effettuate nello studio dell'infertilità maschile è aumentato anche il riscontro di lesioni testicolari. Le lesioni maligne clinicamente palpabili, quasi invariabilmente apprezzabili come lesioni dure, a superficie irregolare, a differenza di quanto si crede, nel 30% sono associate a dolore, fastidio o pesantezza testicolare. La positività dei marker tumorali, nello specifico ß-hCG, alfa-FP, e PLAP e in modo meno specifico CEA, LDH e ferritina, possono essere di supporto al sospetto clinico. Tuttavia la negatività dei markers tumorali non può costituire alcuna rassicurazione, poiché sono molte le lesioni, anche voluminose, e moltissime quelle di piccole dimensioni, a presentarsi con markers negativi. Il problema diagnostico più grande, tuttavia, è per le lesioni "non-palpabili" riscontrate occasionalmente all'ecografia scrotale effettuata per infertilità. Tali lesioni possono essere singole o multiple, e di dimensioni variabili da qualche millimetro fino al centimetro o più. Qualunque formazione nodulare intra-testicolare va considerata potenzialmente maligna e deve essere gestita di conseguenza, specialmente quando sia riscontrata in testicoli ipotrofici o in pazienti nei quali sia nota una anomalia cromosomica. Data l'esistenza di un vasto numero di lesioni testicolari benigne, è indispensabile eseguire indagini diagnostiche il più accurate possibili, per indirizzare il paziente ad un trattamento conservativo piuttosto che all'orchiectomia totale. Una surveillance attiva, con ecografie ripetute a breve distanza, può orientare verso una corretta caratterizzazione della lesione.

Il primo obiettivo durante un'ecografia scrotale è distinguere tra masse intra- ed extra-

testicolari, che in genere sono di natura benigna. Il secondo obiettivo è cercare di distinguere tra lesioni benigne e maligne. È importante osservare e descrivere l'ecogenicità di una lesione, che permette una prima distinzione tra lesioni di natura apparentemente solida e cistica.

Le cisti intra-testicolari in genere sono localizzate vicino al mediastinum, e possono essere associate a cisti epididimarie e/o a spermatocele. Presentano parete sottile, hanno margini netti e sono prive di vascolarizzazione interna. Sono completamente anecogene e possono presentare un rinforzo posteriore degli echi. La presenza di qualsiasi componente solida all'interno di una cisti deve insinuare il sospetto di un tumore di tipo cistico (p.e. teratomi, tumori misti), e pertanto deve essere studiata accuratamente.

Una variante piuttosto rara è la cisti epidermoide, che si presenta come massa palpabile, di dimensioni variabili da 1 a 3 cm o più di diametro massimo, di consistenza aumentata, composta di epitelio squamoso, cheratinizzato e stratificato, delimitata da una parete ben definita, fibrosa, a volte calcifica. L'aspetto ecografico è variabile, in base alla maturazione e alla quantità di cheratina presente nella cisti, ma patognomonica è l'assenza di vascolarizzazione interna e la presenza di una parete composta da diversi anelli concentrici.

Le più frequenti lesioni di tipo solido, di natura benigna, sono *l'ischemia parcellare testicolare* e *gli esiti delle epididimo-orchiti*. Nella prima condizione si evidenzia un'area solida, ipoecogena, che può interessare uno o più lobuli testicolari, caratteristicamente priva di vascolarizzazione interna. Talora il paziente può lamentare dolore scrotale. Di aiuto nella sua caratterizzazione è la risonanza magnetica scrotale, che evidenzia in maniera più netta rispetto all'ultrasonografia i bordi della lesione. Per quanto riguarda le complicazioni post-infiammatorie, l'ascesso e un'estensione focale intratesticolare dell'infezione possono manifestarsi come aree ipoecogene. In questi casi la storia clinica è dirimente.

I tumori testicolari sono circa il 6% di tutti i tumori del tratto urogenitale maschile, e sono la più frequente neoplasia tra i 15 e i 35 anni di età. Possono essere distinti in tumori germinali e non germinali, comprendendo questi ultimi i tumori originanti dalle cellule stromali.

L'ecografia testicolare è la tecnica più importante per la caratterizzazione dei tumori testicolari, la risonanza magnetica può aggiungere informazioni diagnostiche in casi selezionati, mentre la TC viene utlizzata per la stadiazione del tumore.

I fattori di rischio sono un pregresso tumore testicolare, criptorchidismo, familiarità positiva, infertilità e sindromi da disgenesia gonadica. La maggior parte delle neoplasie testicolari di tipo seminomatoso ecograficamente appaiono solide, ipoecogene, mentre i tumori non seminomatosi si presentano per lo più disomogenei, parzialmente cistici, con aree focali di necrosi e calcificazioni. I margini possono essere netti, ma anche polilobati, frastagliati. L'uso del color- e power-Doppler è di ausilio nella diagnostica delle neoplasie testicolari, che possono presentare vascolarizzazione interna, ma questa non è una caratteristica sufficientemente specifica di malignità, e pertanto la diagnosi di natura dei tumori può essere fatta esclusivamente con l'esame istologico.

Considerando che l'ecografia testicolare, oggi, effettuata con cognizione di causa offre anche molte informazioni sullo stato di salute gonadico e sul potenziale riproduttivo del soggetto, potrebbe essere auspicabile, dove suggerito dalla visita clinica, completare lo screening con una valutazione ecografica strumentale offerta a tutti i ragazzi al termine dello sviluppo puberale, con la finalità di prevenire la patologia andrologica e preservare la fertilità delle generazioni future.

Bibliografia

- Isidori AM, Lenzi A. Scrotal ultrasound: morphological and functional atlas. Accademia Nazionale di Medicina, Genova, 2008.
- Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. Radiology 2003, 227: 18-36.

Gestione clinica dopo l'orchiectomia

Mauro G. Schiesaro, B. Cenci, R. Compri, A. La Spada, L. Vignola, G. Vita
U.O.C. Medicina Interna, ULSS 22, Bussolengo

Le neoplasie testicolari sono patologie rare e rappresentano dall'1 all'1.5% dei tumori che colpiscono il soggetto di sesso maschile. Seppur rara, rappresenta comunque la neoplasia di più frequente riscontro nei soggetti nella III° e IV° decade di vita e ogni anno vengono diagnosticati fino a 6 casi per 100.000 maschi, tenendo comunque conto che l'incidenza della neoplasia, in Europa, raddoppia ogni 20 anni circa.

La scelta del trattamento che consegue all'orchiectomia è volta al tentativo di prevenire le metastasi nella malattia in stadio I e di prolungare la sopravvivenza nella malattia già metastatica.

Per quanto riguarda le neoplasie seminomatose, nello stadio I, nel quale si trova circa il 75% dei pazienti al momento della diagnosi, è dimostrata una sopravvivenza superiore al 99% indipendentemente dal trattamento post-chirurgico che viene scelto. Per tale motivo non è indicato alcun trattamento adiuvante, salvo il caso in cui non sia possibile sottoporre il paziente ad un follow-up stretto; in questo caso si sono dimostrate ugualmente efficaci sia la CT con Carboplatino che la RT (20 Gy in 2 frazioni). Negli stadi IIa e IIb subclinico, il trattamento adiuvante di scelta è rappresentato dalla RT ed in alternativa dalla CT, mentre negli stadi IIc e III è la CT. I successivi steps terapeutici sono ovviamente condizionati dai risultati delle indagini di follow-up, che dovrebbero essere eseguite secondo lo schema seguente, tratto dalle linee guida ESMO.

Un follow-up regolare dopo l'orchiectomia è di vitale importanza per i pazienti con questo tipo di patologia neoplastica e la loro osservazione deve essere protratta nel tempo per molti anni; l'obiettivo che si prefigge il clinico è rappresentato dal riconoscimento precoce di eventuali recidive, oltre all'identificazione di una neoplasia a sede controlaterale ed anche di evitare indagini e trattamenti superflui.

Nelle neoplasie non seminomatose, lo schema di trattamento post-orchiectomia è decisamente più complicato ed è in stretta dipendenza dello stadio di malattia, dei markers, e del tipo di intervento chirurgico. Anche in questo caso la successiva strategia è condizionata dai risultati delle indagini di follow-up, schematizzate di seguito.

Per quanto riguarda il destino funzionale del testicolo residuo, è ormai ben noto come i soggetti orchiectomizzati per patologia neoplastica possano sviluppare ipogonadismo più frequentemente rispetto agli orchiectomizzati per altra patologia, in quanto la malattia di per sé è in grado di alterare la funzione delle cellule di Leydig. Il rischio di ipogonadismo viene anche accresciuto dal ricorso alla chemioterapia e dal tipo di farmaco utilizzato, risultando ancor più elevato se si ricorre anche alla radioterapia, almeno entro il primo anno di trattamento. Esistono inoltre dei fattori predittivi di ipogonadismo, quali la microlitiasi testicolare e, ovviamente, la preesistenza di disfunzione secretiva testicolare. Infine, è stato dimostrato come, nel periodo che va dai 3 ai 5 anni dal completamento del ciclo terapeutico, i soggetti trattati per Ca testicolare sviluppino più facilmente dei controlli disturbi della sfera sessuale, quali disfunzione erettile e calo del desiderio, indipendentemente dal tipo di trattamento e dai livelli di T.

La terapia androgenica sostitutiva è indicata in particolar modo nei soggetti sottoposti ad orchiectomia bilaterale e le esperienze cliniche sino ad oggi raccolte, dimostrano come sia il T enantato che l'undecanoato i.m. siano sicuri, anche se va individualizzata la frequenza di somministrazione del farmaco.

Bibliografia

1. Schmoll HJ, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann

Oncol 2010, 21 (suppl 5): 140-6.
2. Schmoll HJ, et al. Testicular non seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010, 21 (suppl 5): 147-54.
3. Brabrand S, et al. Androgen substitution with testosterone undecanoate in survivors of bilateral testicular cancer requires individually-adjusted injection intervals. BJUI 2010, 107 : 7.
4. Eberhard J, et al. Risk factors for post treatment hypogonadism in testicular cancer patients. Eur J Endocrinol 2008, 158: 561-70.

Conservazione della fertilità

Loredana Gandini
Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università "La Sapienza", Roma

I tumori del testicolo costituiscono l'1% tra tutti i tumori nel maschio, ma sono la neoplasia più frequente negli uomini tra i 15 e i 39 anni. Dagli anni '90, grazie alla chemioterapia e alla radioterapia combinate alle tecniche chirurgiche, il 90% degli uomini affetti da tale patologia raggiunge la guarigione. Tali trattamenti possono indurre alterazioni più o meno importanti sulla spermatogenesi, con possibile azoospermia transitoria o irreversibile, e sull'assetto della cromatina spermatica.

In particolare, la radioterapia è in grado di danneggiare il DNA, impedendo alla cellula di replicarsi e causandone la morte. Tale terapia è efficace specialmente sulle cellule tumorali, perché si replicano più attivamente, ma coinvolge anche cellule normali, specie se ad elevata velocità di replicazione, come gli spermatogoni. Le radiazioni inducono ionizzazione del materiale mediante un'azione diretta o indiretta: la prima consiste nell'eccitazione da parte delle radiazioni degli atomi che costituiscono la molecola di DNA; l'azione indiretta consiste, invece, nell'interazione della radiazione con molecole diverse dal DNA, che, emettendo elettroni secondari, inducono una ionizzazione del materiale genetico. A causa dell'effetto citotossico di queste terapie anche sulle cellule spermatogenetiche, molto interesse ha destato lo studio dell'alterazione dei parametri seminali nei soggetti affetti da tumore testicolare nel follow-up post-terapia. Per quanto riguarda l'andamento dei parametri seminali nei pazienti sottoposti a radioterapia, i nostri dati dimostrano una più severa alterazione dei parametri seminali non a 3, ma a 6 mesi dalla fine del trattamento, risultato in linea con il maggior numero di soggetti che sono andati in azoospermia. Anche in questo gruppo, la maggior parte dei pazienti riprende, a distanza di 24 mesi dalla fine della terapia, una spermatogenesi sovrapponibile a quella di partenza.

Take-home messages

Vito A. Giagulli (Conversano, BA) & Carlo Foresta (PD)

Simposi
h. 15.00-16.30

Aula 1
Quando le regole cambiano: criteri per la diagnosi del diabete (con SID e SIMeL)

Glicemia basale e dopo OGTT

Alberto Blatto
Torino

Storicamente la diagnosi di diabete è stata legata alla misurazione della glicemia, intesa sia come valutazione a digiuno (FPG: fasting plasma glucose), sia 2 ore dopo OGTT (2hPG). Nel 2009, una commissione di esperti, formata da membri dell'ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes) e IDF (International Diabetes Federation), ha proposto l'utilizzo di HbA_{1C} (emoglobina glicata) come strumento diagnostico del diabete. Questa proposta è diventata una raccomandazione clinica da parte dell'ADA nei suoi Standard of Medical Care 2010, ed è stata recepita anche dagli Standard di cura AMD-SID 2009-2010, che prevedono la possibilità di scegliere entrambi i metodi (glicemia o glicata).

Questa relazione tratterà della diagnosi di diabete basata sulla glicemia (basale e dopo OGTT).

Nel 1979 il National Diabetes Data Group (NDDG) ha fornito criteri diagnostici che avrebbero dovuto essere utilizzati negli anni successivi: questi vennero selezionati sulla base di concentrazioni di glucosio che presumibilmente predicevano lo sviluppo di retinopatia. Furono utilizzati 3 studi per un totale di 1213 pazienti, seguiti in un follow-up da 3 a 8 anni, dopo aver eseguito OGTT (75 g) al baseline in tutti: 77 di questi 1213 pazienti svilupparono retinopatia. Nessun paziente, compresi i 77 che svilupparono retinopatia, ebbe ulteriori valutazioni dello stato glicemico nel tempo, nonostante sia plausibile pensare che i pazienti che svilupparono retinopatia abbiano avuto un compenso glicemico più scadente di coloro che non ebbero la complicanza. Sulla base di questi 77 pazienti, NDDG stabilì che per fare diagnosi di diabete ci voleva FPG ≥ 140 mg/dL e 2hPG ≥ 200 mg/dL. Il "gold standard" (OGTT) per la diagnosi di diabete dipendeva da poco meno di 100 individui, il cui stato glicemico era sostanzialmente sconosciuto prima dello sviluppo di retinopatia!

A metà degli anni '90 ADA incaricava un Expert Committee di riesaminare la diagnosi di diabete. Obiettivo primario era di rendere equivalenti FPG e 2hPG per la diagnosi di diabete. Gli esperti constatarono che con i criteri NDDG circa il 95% dei pazienti con FPG ≥ 140 mg/dL aveva 2hPG ≥ 200 mg/dL, ma solo da un quarto a metà dei pazienti con 2hPG ≥ 200 mg/dL aveva FPG ≥ 140 mg/dL. Gli esperti decisero di ritenere 2hPG criterio diagnostico per diabete. FPG equivalente a 2hPG fu stabilita a 126 mg/dL. Il nuovo cut-off, abbassato rispetto al precedente di 140 mg/dL, nasceva dalla relazione tra i livelli di glicemia e la comparsa di retinopatia in 3 popolazioni (Pima Indians, Egiziani e selezionati dal NHANES III). Immediatamente è da segnalare che la distribuzione della concentrazione di glucosio è

in generale unimodale, a parte quella delle popolazioni con prevalenza molto alta di diabete, quale appunto quella dei Pima Indians, dove è bimodale.

I valori di FPG, 2hPG e HbA_{1c} di tutti i pazienti (ai quali venne fatto o un controllo o una fotografia del fondo oculare) furono divisi in decili e plottati relazionandoli alla prevalenza di retinopatia in ciascun decile. I decili ai quali la retinopatia iniziava ad aumentare erano gli stessi per ciascuna misurazione all'interno di ciascuna popolazione. Inoltre, i valori glicemici sopra i quali la retinopatia aumentava erano simili fra le tre popolazioni. I valori glicemici sono peraltro ingannevoli, perché rappresentano il livello glicemico più basso di ciascun decile nel quale la prevalenza di retinopatia è aumentata; sebbene i valori glicemici individuali di questi pazienti fossero sconosciuti, è improbabile che la maggior parte di loro si raggruppasse nell'estremità più bassa del decile. Usando il valore all'estremità bassa del decile aumenta la sensibilità dei criteri legati alla glicemia ma si abbassa la specificità; sfortunatamente furono scelti proprio i valori più bassi per supportare gli attuali criteri di diagnosi basati sulla glicemia. Meglio sarebbe stato utilizzare i valori medi (mid decile).

In ogni caso, la misurazione della FPG è largamente accettata come criterio diagnostico: i dosaggi non sono costosi, sono facilmente automatizzabili, largamente disponibili, vi è necessità di un unico campione.

Ma devono essere segnalate limitazioni di non poco conto: un report del NHANES III ha rilevato che se l'analisi veniva ripetuta a distanza di 2 settimane, solo il 70.4% delle persone con FPG ≥ 126 mg/dL alla prima misurazione aveva ancora FPG ≥ 126 mg/dL nella seconda. Numerosi fattori possono contribuire alla perdita di riproducibilità:

- variazioni biologiche, intra-individuali ed inter-individuali: tenendo presente un coefficiente di variazione medio del 5.7%, FPG può variare da 112 a 140 mg/dL in un individuo che abbia una FPG di 126 mg/dL;
- variazioni preanalitiche: legate ad uso di medicinali, ad un digiuno corretto da almeno 8 ore, all'esercizio fisico, a malattie intercorrenti, a stress acuto (non ho trovato parcheggio …; lunga attesa); glicolisi (problema non ancora risolto del tutto);
- variazioni analitiche: mancanza di programmi di standardizzazione dei risultati tra i differenti strumenti e i differenti laboratori; bias e variazione tra i differenti lotti di calibratori possono ridurre l'accuratezza del risultato.

I difensori dell'OGTT, inteso come "gold standard" per la diagnosi di diabete, sostengono che il ragionamento dell'ADA di abbassare il cut-off per FPG (126 mg/dL per diabete e inizialmente 110 mg/dL per IFG) avrebbe di fatto reso non necessario l'OGTT stesso, considerato "time consuming", scarsamente riproducibile e non ben accettato dai pazienti. Dati epidemiologici hanno però evidenziato che i cut-off per diabete e/o IFG non erano equivalenti ai loro corrispondenti 2hPG, in particolare per la condizione di IGT, situazione a maggiore rischio CV (studio Decode). Sempre secondo i difensori di OGTT, l'ulteriore riduzione dei valori di IFG da 110-125 mg/dL a 100-125 mg/dL avrebbe dovuto migliorare il potere diagnostico di FPG: in questo modo si recluteranno molti soggetti prediabetici, la maggior parte dei quali non diverranno diabetici, come dimostrato da molti studi epidemiologici, che hanno evidenziato che la prevalenza di diabete usando FPG è sottostimata rispetto a quella ottenuta con 2hPG. Ciò si scontra con la necessità di riconoscere soggetti normali che sono ad alto rischio di sviluppare diabete nel loro futuro.

Attualmente, la maggioranza di soggetti con FPG > 100 mg/dL mostra un valore di 2hPG normale, o comunque non diabetico e una consistente proporzione di soggetti IGT mostra una FPG < 100 mg/dL.

I vantaggi della OGTT possono essere così riassunti:

- permette di stabilire se un soggetto è NGT o diabetico misconosciuto;
- rivela se un soggetto è IGT;
- stabilisce se un soggetto IFG ha normale 2hPG, perché è stato dimostrato che se un soggetto IFG è anche IGT ha una peggior prognosi, legata ad alterazioni sia nella secrezione insulinica che nella insulino-sensibilità.

La principale criticità è rappresentata dalla sua riproducibilità, che peraltro è stata ridotta dalla definitiva standardizzazione di valutazione dei soli tempi 0 e 120 minuti.

Un gruppo di studio ha recentemente testato la possibilità che OGTT possa identificare soggetti NGT con specifici fenotipi metabolici, calcolando con computer la percentuale di incremento di 2hPG rispetto a FPG (cosiddetta PG%), usando la formula [(2hPG-FPG)/FPG] x 100. Soggetti NGT con più alto PG% potrebbero andare incontro ad un rischio di peggioramento della tolleranza glicidica maggiore di quelli con PG% più basso. Analisi retrospettive del San Antonio Heart Study e del Botnia Study confermano questo dato. In questi studi era esaminata l'incidenza del diabete di tipo 2 in soggetti NGT. Utilizzando i dati dello studio ed applicando la formula del PG%, il gruppo di pazienti con PG% 31.3 aveva un rischio di sviluppare diabete maggiore di quello che aveva un PG% di 7.4.

Secondo i difensori di OGTT, quindi, anche se sottovalutato, datato, costoso, eccessivamente lungo, scarsamente riproducibile e povero di informazioni, l'esame pare ringiovanito e sorprendente quando implementato con un semplice calcolo da matematica scolastica e ancora più ricco di informazioni quando accoppiato alla misurazione dell'insulinemia (anche se in questo caso aumenterebbero significativamente i costi!).

La chiusura di questo intervento non può non essere dedicata all'impatto sulla prevalenza di diabete a seconda del test usato (glicemia/HbA_{1C}). Usando il criterio della glicemia (FPG e/o 2hPG) si definisce una prevalenza di diabete non diagnosticato in precedenza lievemente superiore ad HbA_{1C}. L'evoluzione (in termini di complicanze) tra questi 2 gruppi di persone diagnosticate con uno o l'altro dei sistemi non è nota. Questa discrepanza potrebbe essere minore in caso di ripetizione dei test (peraltro sempre richiesti nelle linee guida), soprattutto OGTT, notoriamente poco riproducibile.

Peraltro: il gold standard per la diagnosi di diabete non è disponibile!

Bibliografia

- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 1327-34.
- American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2010. Diabetes Care 2010, 33 (Suppl 1): 11-61.
- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica, 2009.
- Sacks D. A1C versus glucose testing: a comparison. Diabetes Care 2011, 34: 518-23.
- Davidson M. Diagnosing diabetes with glucose criteria: worshipping a false god. Diabetes Care 2011, 34: 524-6.
- Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. Eur J Int Med 2011, 22: 8-12.

Diagnosi di diabete con l'emoglobina glicata

Enzo Bonora
Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Recentemente, un Comitato Internazionale di Esperti dell'American Diabetes Association (ADA), della European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dell'International Diabetes Federation (IDF) ha preso in esame la possibilità di utilizzare l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) per la diagnosi di diabete. Tale Comitato ha esaminato la letteratura disponibile e ha

concluso che, con l'eccezione della gravidanza e di alcune situazioni cliniche caratterizzate da alterazioni del turnover dei globuli rossi o da interferenze nel suo dosaggio (emolisi, emorragia recente, splenectomia, anemia sideropenica, uremia, emoglobinopatie), l'HbA_{1c} può essere efficacemente utilizzata per la diagnosi di diabete [1]. Il Comitato ha anche sottolineato che la HbA_{1c} dovrebbe essere preferita alla glicemia per la diagnosi di diabete, per una serie di motivi (tabella 1). Ciò a condizione che il dosaggio della HbA_{1c} sia standardizzato utilizzando i calibratori dell'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) e ricondotto al metodo DCCT/UKPDS. L'uso della HbA_{1c} come alternativa alla glicemia per la diagnosi di diabete è stata incorporata nelle raccomandazioni cliniche pubblicate annualmente dall'ADA [2] ed è stata inserita anche negli Standard di Cura per il Diabete dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID)[3]. Da notare, tuttavia, che le linee guida ADA e quelle AMD/SID non suggeriscono un uso preferenziale della HbA_{1c} rispetto alla glicemia.

Tabella 1 – Vantaggi della HbA1c per la diagnosi di diabete
La HbA_{1c} coglie l'iperglicemia cronica meglio di 1-2 determinazioni della glicemia a digiuno o 2 ore dopo OGTT
Le complicanze microangiopatiche del diabete sono associate alla HbA_{1c} tanto quanto la glicemia a digiuno ma quelle macroangiopatiche sono maggiormente correlate alla HbA_{1c}
La HbA_{1c} non è influenzata da eventi acuti intercorrenti (stress, alimentazione, attività fisica, fumo, ecc.) e la sua misurazione non richiede 8 ore di digiuno
La HbA_{1c} ha una stabilità pre-analitica decisamente superiore alla glicemia
La standardizzazione della misura della HbA_{1c} non è inferiore a quella della glicemia (che è molto meno standardizzata di quanto non si creda)
La variabilità biologica della HbA_{1c} è minore di quella della glicemia a digiuno
L'utilizzo dello stesso parametro per la diagnosi e per il monitoraggio del diabete è vantaggioso (in caso di valore oltre soglia il parametro per il monitoraggio è già disponibile)

La decisione di usare la HbA_{1c} al posto della glicemia per la diagnosi di diabete, tuttavia, è ancora assai dibattuta, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità non si è ancora espressa in via ufficiale. La maggiore perplessità è legata al maggiore costo del dosaggio della HbA_{1c} rispetto a quello della glicemia e al fatto che in alcune aree del mondo sono molto diffuse condizioni cliniche (es. emoglobinopatie o malaria) che rendono problematica la sua interpretazione. Tali perplessità sembrano giustificate. Meno comprensibili, invece, sono le perplessità in merito alla supposta inferiorità della HbA_{1c} nell'identificare il diabete rispetto all'accoppiata glicemia a digiuno e carico orale di glucosio (OGTT). Questa perplessità, infatti, non tiene conto del fatto che l'OGTT viene eseguito molto raramente nella pratica clinica e che tale test non viene mai ripetuto, come dovrebbe, due volte, pur essendo noto che dà luogo a risultati assai poco riproducibili. D'altro canto, la discrepanza fra diagnosi fatta con la HbA_{1c} e con la glicemia (in genere a digiuno) non significa che la prima fornisce risultati sbagliati, ma solo che fornisce risultati diversi. Infatti, l'OGTT e ancor meno la glicemia a digiuno, non possono essere considerati il gold standard. Ed è tutto da dimostrare che i soggetti con glicemia oltre soglia ma HbA_{1c} sotto la soglia diagnostica abbiano un elevato rischio di retinopatia e altre complicanze di diabete.

La possibilità di alternative per la diagnosi di diabete sta creando confusione, in quanto attualmente per lo screening del diabete vengono spesso richieste dal medico sia la glicemia a digiuno che la HbA_{1c} ed i valori riscontrati non sono sempre coerenti nel definire la presenza/assenza della malattia. Infatti, in una significativa percentuale di casi, soprattutto quando la glicemia a digiuno è solo modestamente elevata, la HbA_{1c} non supera il valore soglia per la diagnosi di diabete. Più raramente accade il contrario, cioè di rilevare glicemia sotto ed HbA_{1c} sopra la soglia diagnostica. In queste circostanze il medico si trova nella difficoltà di diagnosticare o meno la presenza della malattia. Chi scrive, una volta accertato che non ci siano problemi nella misura della HbA_{1c}, preferisce dare maggiore credito alla HbA_{1c} nell'identificazione del diabete. In questi casi, comunque, al di là dell'atto tecnico di porre diagnosi o meno della malattia, deve essere affermato il concetto che una glicemia oltre la soglia diagnostica, pur in presenza di una HbA_{1c} sotto la soglia (e viceversa), rappresenta una condizione di disglicemia e, quindi, di elevato rischio di diabete conclamato e di complicanze cardiovascolari. È questa una condizione che merita un intervento di carattere preventivo, basato come minimo su forti raccomandazioni in merito ad un cambiamento dello stile di vita imperniato su un'alimentazione più sana e un incremento dell'attività fisica, con eventuale aggiunta di farmaci che hanno dimostrato la capacità di prevenire il diabete (es. metformina).

Bibliografia

1. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 1327-34.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2011, 34: S11-S61.
3. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. Infomedica, Torino, 2009.

Accuratezza e precisione dei metodi per la diagnosi

Roberto Testa
Centro Ricerche Metaboliche sul Diabete e gli Alimenti, INRCA-IRCCS, Ancona

Il problema della precisione e accuratezza dei metodi di diagnosi interessa sia le vecchie che le nuove tecnologie nella diagnosi e monitoraggio della patologia diabetica e sue complicanze. In particolare, si devono mettere in luce criticità riguardanti sia "vecchi" parametri chiave della diagnosi e monitoraggio del paziente diabetico, sia nuovi test e parametri che potranno nel futuro essere inseriti nel percorso terapeutico clinico-assistenziale del paziente diabetico.

Per quanto riguarda i parametri "vecchi", quali il carico orale di glucosio e la microalbuminuria, entrambe le determinazioni non sempre hanno soddisfatto le aspettative mediche, ed è per questa ragione che il gruppo di studio delle due principali Società Scientifiche di Medicina di Laboratorio, la Società Italiana di Biochimica Clinica (SiBioC) e la Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL) ha deciso di affrontare il problema approntando delle raccomandazioni sull'uso, determinazione ed interpretazione di queste due analisi. Quali dovrebbero essere i vantaggi per i pazienti con l'uso di queste raccomandazioni? Fondamentalmente essi saranno legati ad una migliore riproducibilità dei risultati, che dovrebbe essere ottenuta migliorando la "standardizzazione" dei metodi. In definitiva risultati più sicuri e più facilmente interpretabili.

Altro problema chiave di affidabilità complessiva è quello dei "Point of care testing", ossia, nel caso della malattia diabetica, dei glucometri. I glucometri sono quegli analizzatori portatili per la determinazione rapida del glucosio che al giorno d'oggi costituiscono un mezzo indispensabile per il controllo glicemico per il paziente diabetico e che, sempre più spesso, vengono usati anche dal personale sanitario. Essi sono strumenti economici che consentono di misurare la glicemia su sangue intero, di solito su una goccia di sangue capillare, ottenuto

dalla puntura del polpastrello, che viene posta su una striscia reattiva inserita nello strumento di lettura. Nonostante questi indubbi vantaggi, va però sottolineato che l'eterogeneità dei dispositivi, delle modalità d'impiego e delle tecniche analitiche ha sollevato notevoli incertezze sull'effettiva standardizzazione ed accuratezza delle misure. Ed è anche sulla risoluzione di questi problemi che il nostro gruppo di studio SiBioC-SIMeL sta lavorando.

Tra i nuovi parametri che entreranno in commercio tra breve in Europa merita una particolare menzione l'albumina glicosilata. A differenza del metodo delle fruttosamine, che ha mostrato una notevole inaccuratezza, esso presenta notevoli vantaggi. L'albumina glicosilata, infatti, oltre a mostrare un'utilità in condizioni cliniche in cui l'interpretazione dell'HbA_{1c} è critica, evidenzia un'elevata affidabilità complessiva associata a tempi di processazione brevi.

Take-home messages

Piero Cappelletti
Pordenone

Aula 2
An integrated approach for Graves' Ophthalmopathy

The Endocrinologist

Hossein Gharib
Mayo Clinic, Rochester (MN), USA

Graves' ophthalmopathy (GO) is a common problem in Graves' disease (GD) but is clinically recognized in only about 30% of patients. The symptoms and signs of GO are due to either swelling of soft tissues and extraocular muscles, or restriction of extraocular muscle motion, or both. A clinical activity score (CAS) is proposed to evaluate activity and severity of GO. Activity measures include retrobulbar pain, redness of eyelids, conjunctival erythema or edema & inflammation of caruncle; CAS > 3 is active. Severity measures include lid retraction, eyelid swelling or redness, chemosis, proptosis, diplopia and optic neuropathy.

Management options include observation, glucocorticoids, surgery and orbital radiation. Risk factors for development and/or progression of GO include smoking, high FT_3, high TSI, and untreated hyperthyroidism. Steroids may be administered orally or IV. Surgical Rx includes orbital decompression, squint correction, and blepharoplasty. Studies suggest that about 15% of patients treated with radioiodine (RAI) experience worsening of GO. However, most are mild & generally transient. Recent recommendations are that patients with GD and mild active GO considered for RAI should receive concurrent Rx with steroids. On the other hand, patients with moderate to severe GO should be treated with methimazole or surgery. Optic neuropathy is a medical emergency that should be treated either with IV steroids or orbital decompression.

References

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011, 21: 593-646.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. Thyroid 2008, 18: 333-46.

The ophtalmologist

Sonia Bacchetti
Udine

Contributo non pervenuto

The radiotherapist

Falchetto Osti
Roma

Contributo non pervenuto

The facial surgeon

Giuseppina Fini
Roma

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Hossein Gharib
Mayo Clinic, Rochester (MN), USA

Aula 3
Gestione multimodale dei NET: prova d'orchestra

Trattamento dei NET non funzionanti: stato dell'arte e nuove prospettive

Piero Ferolla
Gruppo Multidisciplinare Regionale per la diagnosi ed il trattamento dei tumori neuroendocrini, Rete Oncologica Regionale dell'Umbria

Sotto la definizione di *tumori neuroendocrini* (NET) si riunisce un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate da differenti caratteristiche cliniche e biologiche. Tradizionalmente tra questi vengono distinti NET "*funzionanti*", sulla base dell'associazione con sindromi cliniche caratteristiche, descritte e riconosciute sin dalle prime decadi del secolo scorso. La disponibilità di nuove metodologie di studio del pattern secretorio ha permesso di evidenziare la capacità di secernere peptidi dotati di attività endocrina, autocrina, neurocrina e paracrina anche da parte di molti dei NET che tradizionalmente venivano definiti come "*non funzionanti*". La non completa comprensione del ruolo fisiopatologico di alcuni di questi prodotti di secrezione, come la stesse cromogranine ed il polipeptide pancreatico, largamente utilizzati, sia pure con notevoli limitazioni, come *markers* circolanti, rende conto di come sarebbe probabilmente più corretto parlare di tumori "*non associati a sindrome clinica*" piuttosto che di "*non funzionanti*".

La strategia di approccio al trattamento dei NET *"non associati a sindrome clinica"*, dal punto di vista oncologico, non differisce sostanzialmente di molto da quella dei NET associati a sindrome clinica, ad eccezione di specifiche strategie volte ad incrementare il controllo dei sintomi specifici legati al prodotto dell'ipersecrezione. Si tratta di una strategia di approccio necessariamente multimodale e multidisciplinare che deve essere individualizzata sulla base dello *staging* e del *grading* della neoplasia.

Gli *analoghi semisintetici della somatostatina (SSA),* che costituiscono necessariamente il primo approccio nei NET funzionanti ben differenziati, si sono dimostrati in grado di avere un impatto di rilievo sulla *progression free survival* (PFS) anche nei NET non funzionanti nel corso di un trial multicentrico di fase III (1). Un secondo trial europeo è tuttora in corso di svolgimento con un differente analogo e gli SSA costituiscono attualmente l'approccio di prima linea nei tumori neuroendocrini ben differenziati G1.

Accanto a questi si sono resi disponibili negli ultimi anni nuovi farmaci indirizzati verso specifici "*target*" molecolari. Tra questi i più interessanti per il trattamento dei NET sembrano essere *gli inibitori di m-Tor,* in particolare *l'everolimus o RAD001*, che si è dimostrato efficace in alcuni studi di fase II e III (2), in particolare nel trattamento dei NET ad origine pancreatica, ed in quelli di origine intestinale e bronchiale. Numerosi studi internazionali sia di fase II che III sono attualmente in corso di svolgimento o di pubblicazione, per valutarne l'efficacia in altri sottotipi di NET, sia in monoterapia, sia in associazione con gli SSA od altri farmaci target.

Uno studio di fase III condotto sui NET pancreatici (3) ha dimostrato un impatto sul PFS da parte di un farmaco, il sunitinib, appartenente ad un'altra categoria di farmaci, gli inibitori tirosin-chinasici. Sono allo studio altri trial per valutarne l'efficacia in altri sottotipi di NET, sia in monoterapia che in associazione, tuttavia i dati ottenuti in un trial di fase II dimostravano una efficacia largamente inferiore nei tumori carcinoidi di origine intestinale (4).

Tra gli agenti chemioterapici, i farmaci capecitabina ed in particolare temozolomide hanno dimostrato un interessante grado di efficacia nei NET ad origine dal foregut nel'ambito di studi di fase II (5). Ovviamente il trattamento chemioterapico, in particolare con i derivati del platino in associazione con l'etoposide, rappresenta tuttora il trattamento di prima linea per i NET scarsamente differenziati G3.

Infine, nel corso dell'anno sarà condotto il primo studio multicentrico randomizzato sull'efficacia della terapia radiorecettoriale, che sarà essenziale per definire la posizione di questa terapia nell'ambito dell'algoritmo terapeutico dei pazienti affetti da NET.

Bibliografia

1. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009, 27: 4656-63.
2. Yao JC, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. N Engl J Med 2011, 364: 514-23.
3. Raymond E, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011, 364: 501-13.
4. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2008, 26: 3403-10.
5. Ekeblad S. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2007, 13: 2986-91.

Approccio terapeutico al paziente affetto da carcinoma neuroendocrino del pancreas avanzato: attività antiproliferativa degli analoghi della somatostatina

Sara Pusceddu
S.C. Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Caso clinico

Donna di 45 anni, in buone condizioni generali (PS ECOG 0), non fumatrice.

In anamnesi sindrome di Albright, condizionante modesto deficit cognitivo, ipogonadismo ed ipotiroidismo. Nel 2004 duodeno-cefalopancreasectomia, con evidenza di carcinoma endocrino ben differenziato del pancreas, a basso grado di malignità (pNET) secondo la classificazione WHO, con MIB-1 < 2%; cromogranina A, sinaptofisina e glucagone +; non coinvolgimento linfonodale. Stadio IIa secondo il TNM: pT2 N0 M0 G1. Nel gennaio 2006, la paziente giunge all'osservazione, asintomatica, per sospetti secondarismi epatici, senza evidenza di sindrome da carcinoide. Non reperti di rilievo all'esame obiettivo dal punto di vista oncologico.

Gli esami bioumorali, cromogranina A, 5-HIAA urinario ed NSE risultano nella norma. Una TC torace e addome completo con e senza mdc evidenzia la presenza di due lesioni epatiche sospette in senso secondario, al III e VII segmento epatico, del diametro massimo di 25 mm, Octreoscan negative. La paziente viene quindi sottoposta ad accertamento cito-istologico delle lesioni epatiche attraverso biopsia con ago sottile sotto guida ecografica, che depone per localizzazioni secondarie da carcinoma neuroendocrino ben differenziato (cromogranina

A, sinaptofisina +, recettore somatostatina tipo 2 e 5 +, MIB-1 < 5%).

In considerazione dello stato di malattia, viene pertanto attivata ormonoterapia di I linea con analogo della somatostatina (lanreotide ATG, 120 mg s.c. profonda ogni 28 giorni) e viene impostato stretto monitoraggio clinico-strumentale, nell'ottica di eventuale chirurgia resettiva delle lesioni epatiche vs intervento di trapianto di fegato con intento curativo.

La TC torace e addome di rivalutazione a 3 mesi dall'inizio del trattamento evidenzia iniziale riduzione volumetrica della lesione epatica al VII segmento, nonché risposta parziale di malattia dopo sei mesi di terapia. Ad un anno dall'inizio del trattamento si osserva una risposta completa (scomparsa anche della lesione al III segmento). La paziente, dopo discussione collegiale con radiologo, chirurgo, oncologo medico, ha proseguito il trattamento con lanreotide senza effetti collaterali di rilievo e la malattia persiste in remissione completa dopo due anni dalla diagnosi.

Discussione

Il caso clinico presentato si presta a tre ordini di riflessioni: la prima, relativamente all'effetto anti-proliferativo degli analoghi della somatostatina (SA), la seconda relativamente all'esatto timing di una chirurgia sui siti di metastasi e la terza relativa alla presenza di captazione patologica alla scintigrafia, come criterio di selezione dei pazienti responsivi alla terapia con SA.

La letteratura ha proposto negli anni numerosi studi che hanno investigato l'efficacia degli SA (lanreotide ed octreotide) nel trattamento dei tumori endocrini. Mentre è certo l'effetto di tali molecole nel controllare adeguatamente la sintomatologia che caratterizza la sindrome da carcinoide, è decisamente ancora da chiarire il reale impatto sulla crescita tumorale di questi tumori in vivo, sebbene i risultati pubblicati dello studio PROMID siano incoraggianti. Diversi lavori pubblicati in letteratura riportano elevate percentuali di stabilizzazioni di malattia (28-57%), anche di lunga durata, ma rimangono episodiche le segnalazioni di remissione parziale (2-8%) e completa (0-4%) delle lesioni secondarie. Resta pertanto ancora da confermare se i dati ottenuti nei diversi studi siano rappresentativi dell'efficacia dei farmaci o della storia naturale indolente di queste neoplasie. La segnalazione di tassi di risposte maggiormente significative nei trials che utilizzavano alte dosi di SA rispetto alle standard, nonché i dati provenienti dagli studi in vitro, sembrerebbero supportare anch'essi l'ipotesi di un effetto anti-proliferativo degli SA, che richiederebbe conferma in adeguati studi di fase III nei pazienti con NET funzionanti.

Il caso clinico presentato evidenzia inoltre l'esigenza di definire quale possa essere l'esatta tempistica di una chirurgia sui siti metastatici e rimane ancora da valutare quando sia corretto proporla (alla diagnosi di metastasi vs adeguato periodo di osservazione-stabilizzazione). Dati recenti di letteratura, provenienti dalle casistiche trapiantologiche e più in generale dalla chirurgia di resezione delle metastasi epatiche, sembrano indicare che un adeguato periodo di osservazione permetta di individuare l'esatto comportamento di queste neoplasie, consentendo di proporre per chirurgia maggiore solo quei pazienti con malattia indolente, e viceversa di evitare atti chirurgici di eccessivo impegno in pazienti con malattia rapidamente evolutiva, o all'opposto, come nel nostro caso, responsivi alla sola terapia medica. L'adeguata selezione del paziente da avviare a programma chirurgico ha permesso di elevare i tassi di sopravvivenza di questa popolazione (80% a 5 anni), ottimizzando i risultati ottenibili con questi approcci invasivi, ma curativi.

La presenza di captazione patologica alla scintigrafia potrebbe non costituire criterio certo di selezione dei pazienti responsivi alla terapia con SA, e una quota di pazienti con scintigrafia negativa potrebbe essere privata di un trattamento potenzialmente utile. La negatività della scintigrafia non ha infatti impedito alla paziente di trarre il massimo beneficio dalla terapia con SA (remissione completa di malattia per 2 anni). L'immunoistochimica potrebbe meglio caratterizzare la neoplasia, identificando le basi molecolari predittive di risposta al trattamento con SA. La possibilità di disporre dell'indagine immunoistochimica, metodica di basso costo e di semplice esecuzione, potrebbe consentire una più adeguata selezione dei pazienti a cui proporre un trattamento con SA.

Il follow-up: tempi e modi

Antongiulio Faggiano, Valeria Ramundo, Francesca Marciello, Vincenzo Marotta, Michela Del Prete, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao
Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli

I NET sono tumori eterogenei che possono insorgere in numerosi organi e apparati, originando da cellule cosiddette neuroendocrine che hanno la caratteristica di esprimere granuli, molecole recettoriali, peptidi, ormoni che compongono un fenotipo caratteristico. Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori gastro-entero-pancreatici o toracici. Anche l'istotipo è eterogeneo e varia da forme ben differenziate più indolenti, a forme poco differenziate più aggressive. Tale variabilità clinico-biologica si riflette anche in diversi approcci diagnostici-terapeutici e anche in un diverso follow-up. Tuttavia, a differenza dell'inquadramento diagnostico e terapeutico che negli ultimi anni è stato oggetto di numerosi studi e analisi, il follow-up dei NET è ancora scarsamente definito e standardizzato.

Nei NET operabili, dopo l'intervento chirurgico primario, i pazienti dovrebbe essere seguiti almeno una volta all'anno per almeno 10 anni al fine di individuare eventuali recidive di malattia. Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori ben differenziati a crescita lenta, che possono dare recidive anche a dieci anni o più di distanza dall'intervento chirurgico iniziale.

I marcatori biochimici, tra cui la cromogranina A come principale marcatore neuroendocrino ed eventuali marcatori specifici, dovrebbero essere determinati ogni 3-6 mesi (nei casi in cui erano elevati al basale) e la TC o RM con e senza m.d.c. devono essere effettuate una volta all'anno.

I pazienti con malattia metastatica o recidivante devono essere seguiti più spesso durante il trattamento con agenti citotossici o biologici, a intervalli di 3 mesi, con la valutazione di imaging convenzionale (preferibilmente CT) e funzionale (PET-FDG, PET-DOTATATE) e il dosaggio dei marcatori biologici, quando valutabili, al fine di valutare gli eventuali benefici del trattamento applicato e l'andamento del tumore.

Recentemente l'ENETS ha elaborato delle proposte di linee guida per la standardizzazione delle procedure di follow-up. Queste linee guida riconoscono la diversità dei sottotipi di NET e tengono conto delle ultime classificazioni OMS e TNM, così come delle implicazioni economico-sanitarie. l'ENETS ha convenuto che le seguenti 5 categorie definiscono entità tumorali diverse da sottoporre ad un diverso follow-up:

i) tumori benigni;
ii) itumori resecabili probabilmente benigni a comportamento incerto (N0-M0, T2, G1, ben differenziati, Ki-67 <2%);
iii) tumori maligni resecabili con/senza coinvolgimento linfonodale regionale (in questa categoria sono inclusi tumori endocrini a comportamento incerto ma con Ki-67 > 2%, G2 e G3);
iv) tumori non resecabili con/senza coinvolgimento linfonodale e/o con/senza metastasi a distanza;
v) tumori familiari (sindrome MEN-1, malattia di VHL, ecc.).

Oltre a queste caratteristiche, un altro para-

metro di cui bisogna tenere conto nel definire il follow-up dei pazienti con tumori neuroendocrini è il quadro clinico del paziente (Karnofsky status, sindrome endocrina funzionale).

Il work-up radiologico include: ecografia addominale con o senza mezzo di contrasto, endoscopia, ecografia endoscopica, TC, risonanza magnetica, scintigrafia con octreotide (Octreoscan) e, laddove disponibile, PET con traccianti differenti (68Gallio-PET-DOTATATE, 68Gallio-PET-DOTATOC, PET/TC), che mostrano una maggiore performance diagnostica delle tecniche scintigrafiche.

L'esperienza individuale determina spesso la scelta delle procedure di imaging. L'ecografia addominale può essere raccomandata per il follow-up, se la documentazione permette di confrontare i risultati ottenuti durante diverse visite di follow-up, anche se nella maggior parte dei centri ci si affida a TC e/o RMN per la loro maggiore sensibilità e risoluzione.

La cromogranina A (CgA) è il principale marcatore oggi disponibile per il follow-up dei NET. Tuttavia, sia la specificità che la sensibilità di questo marcatore non raggiungono il 100%, con notevole variabilità tra un istotipo e l'altro. Tra le forme più frequentemente positive alla CgA si annoverano i NET funzionanti del midgut e i NET non-funzionanti del pancreas e midgut, in cui la CgA riflette la massa tumorale e quindi è espressione dellla diffusione e della velocità di crescita della malattia. Nella maggior parte dei NET dell'hindgut la CgA è negativa. Nei NET pancreatici funzionanti (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, ecc), i rispettivi ormoni possono essere utilizzati come marcatori tumorali altamente sensibili e specifici. Nei pazienti con la sindrome da carcinoide, sono ugualmente utili il 5-HIAA urinario e i livelli plasmatici di CgA.

Enolasi Neurospecific (NSE) è un marcatore potenzialmente utile nei pazienti con NET scarsamente differenziati.

Bibliografia

- Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology 2009, 90: 227-33.
- Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010, 21 Suppl 5: 223-7.
- Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, et al. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2009, 16: 225-31.
- Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P, et al. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. J Endocrinol Invest 2008, 31: 216-23.
- Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, et al. The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. J Endocrinol Invest 2008, 31: 277-86.

Spot clinical case

Marco Manzoni
Milano

Contributo non pervenuto

Aula 4
Ipogonadismo centrale maschile: scoprirlo e trattarlo

Quando sospettarlo e come diagnosticarlo

Gianni Forti[1], Mario Maggi[2], L. Vignozzi[2], Giovanni Corona[3]
[1]Unità di Endocrinologia e di [2]Medicina della Sessualità e Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze, [3]Ospedale Maggiore Bologna

Per ipogonadismo maschile si intende la riduzione/assenza di una o ambedue le funzioni testicolari, cioè la secrezione di testosterone e/o la produzione di gameti maschili. L'ipogonadismo può essere primitivo, cioè determinato da una disfunzione primaria della gonade, o secondario, cioè determinato da una disfunzione ipofisaria o ipotalamica.

Quadro clinico dell'ipogonadismo maschile

Le caratteristiche cliniche dell'ipogonadismo maschile dipendono dal momento della vita in cui si manifesta la disfunzione testicolare. Si possono distinguere infatti:

- ipogonadismo ad **insorgenza fetale**: rappresenta la forma più grave, in quanto si manifesta come un disordine della differenziazione sessuale in un soggetto con cariotipo e gonade maschile. Il fenotipo genitale esterno può essere con genitali esterni completamente femminili (ad. es. nella sindrome da resistenza agli androgeni) oppure ambigui (ad es. nei disordini della steroidogenesi testicolare);
- ipogonadismo ad **insorgenza in età prepubere**: ne sono esempi la sindrome di Klinefelter (incidenza 1: 500 nati) e l'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (incidenza 1:10.000 nati) con o senza anosmia/iposmia. Durante l'età infantile i sintomi e i segni sono molto scarsi in quanto durante tale periodo i testicoli sono sostanzialmente quiescenti. Al momento della pubertà la disfunzione delle cellule di Leydig può determinare un mancato o incompleto sviluppo puberale con virilizzazione assente o incompleta;
- ipogonadismo ad **insorgenza in età adulta**: in soggetti con una precedente storia di normale virilizzazione e fertilità i segni clinici di un deficit androgenico (determinato ad esempio da una riduzione della secrezione gonadotropinica dovuta a un prolattinoma) sono molto scarsi anche se una riduzione della libido, la comparsa di disfunzione erettile, depressione e soprattutto la riduzione del volume dell'eiaculato e della crescita della barba possono orientare in tal senso;
- ipogonadismo ad **insorgenza tardiva** (late onset hypogonadism - LOH): si tratta della forma più frequente di ipogonadismo maschile, caratterizzata da una sintomatologia spesso aspecifica, in cui dominano i problemi della disfunzione erettile. La prevalenza di questa forma, che varia a seconda dei criteri di definizione, è stata probabilmente sovrastimata nel recente passato, ma è stata nettamente ridimensionata da studi più recenti.

Diagnosi di ipogonadismo

La diagnosi di ipogonadismo si basa su:

- sintomi (libido assente o ridotta, disfunzione erettile, assenza/scarsa crescita della barba, assenza o riduzione dell'eiaculato, ipotrofia/riduzione delle masse muscolari, aumento del grasso corporeo, osteoporosi, astenia, depressione) e segni (habitus eunucoide, ipogenitalismo, ginecomastia,

scarso sviluppo/regressione dei peli, prostata piccola/ridotta di dimensioni) di deficit androgenico;
- presenza di bassi livelli di testosterone (< 10 nmol/L).

La diagnosi differenziale fra ipogonadismo primario e secondario si basa sui livelli di gonadotropine circolanti, in particolare dell'LH: in presenza di bassi livelli di testosterone un valore normale/basso di LH è indicativo di una forma secondaria o centrale di ipogonadismo, mentre un valore elevato è indicativo di una forma primitiva.

In linea generale i sintomi clinici dell'ipogonadismo insorto in età prepubere sono più evidenti di quelli presenti nell'ipogonadismo insorto in età adulta. Inoltre, anche se vi è consenso sulla soglia di testosterone circolante a 10nmol/L per la diagnosi di ipogonadismo, occorre ricordare che vi sono forme di ipogonadismo "grave" (testosterone < 6-7 nmol/L, in genere le forme di ipogonadismo congenito o su base organica) e forme di ipogonadismo "lieve" (testosterone compreso fra 7-10 nmol/L, tipico il caso del late onset hypogonadism e dell'ipogonadismo legato all'obesità o ad altre malattie concomitanti, quali sindrome metabolica, diabete mellito, pneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale, epatica, infezione da HIV, emocromatosi).

La diagnosi di ipogonadismo si basa in genere sui sintomi/segni ed è confermata dai livelli di testosterone. L'origine centrale o primitiva dell'ipogonadismo nella maggior parte dei casi richiede la misura dell'LH circolante. Nei soggetti con habitus eunucoide e grave deficit di virilizzazione è probabilmente presente un ipogonadismo ipogonadotropo congenito, specialmente se è presente anche anosmia o iposmia. Nei soggetti con sindrome di Klinefelter si osservano invece difetti di virilizzazione in genere più lievi.

Ipogonadismo primitivo, secondario e compensato

Un recente studio multicentrico Europeo (European Male Aging Study) in un campione di 3369 soggetti di età compresa fra 40 e 79 anni, ha recentemente dimostrato, utilizzando la soglia di 10.5 nmol/L per il testosterone e di 9.4 U/L per l'LH, la presenza del 76.7% di soggetti eugonadici e delle seguenti tipologie di ipogonadismo:
- secondario (testosterone < 10.5 nmol/L e LH ≤ 9.4U/L): 11.8% dei soggetti;
- primitivo (testosterone < 10.5 nmol/L e LH > 9.4 U/L): 2.0% dei soggetti;
- compensato o subclinico (testosterone > 10.5 nmol/L e LH > 9.4U/L): 9.5% dei soggetti.

Caratteristica dell'ipogonadismo secondario era l'obesità (BMI > 30) e l'età media significativamente più bassa rispetto ai soggetti con ipogonadismo primitivo o compensato. Utilizzando le stesse soglie di testosterone e di LH in una casistica di 3468 pazienti afferenti alla nostra Unità di Andrologia per disfunzione erettile, abbiamo rilevato la presenza della stessa percentuale di soggetti eugonadici (76.7%), di una percentuale maggiore (16.3%) di soggetti con ipogonadismo secondario e con ipogonadismo primitivo (2.9%) e di una percentuale inferiore (4.2%) di soggetti con ipogonadismo compensato.

Bibliografia

1. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 1810-8.
2. Corona G, Lee DM, Forti G, et al; EMAS Study Group. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). J Sex Med 2010, 7: 1362-80.
3. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010, 363: 123-35.
4. Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Urol 2011, 8: 335-44.

Terapia sostitutiva: come e fino a quando

Luca Foppiani

S.S.D. Endocrinologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova

Obiettivi della terapia sostitutiva con testosterone (T)**:** la terapia sostitutiva con T nell'ipogonadismo ha lo scopo di ripristinare livelli circolanti stabili ed adeguati dell'ormone endogeno deficitario. Poiché il deficit di T è generalmente irreversibile e pertanto richiede una terapia sostitutiva "lifelong", la compliance del paziente alla terapia è fondamentale.

Controindicazioni assolute: carcinoma prostatico e carcinoma mammario.

Caratteristiche per una terapia sostitutiva ideale con T:

a) mantenimento di livelli circolanti di T sovrapponibili a quelli fisiologici;
b) liberazione giornaliera di T simile alla produzione giornaliera endogena;
c) uso di molecole di T aromatizzabili ad estradiolo;
d) mancanza di effetti avversi su prostata, fegato, lipidi;
e) facilità gestionale della terapia da parte del paziente.

Quale target plasmatico di T? La terapia sostitutiva è adeguata quando il T raggiunge i livelli medio-normali dei maschi giovani e sani. Poiché l'effetto biologico del T varia in funzione dei livelli plasmatici raggiunti (400 ng/dL sono necessari per la ricomparsa delle erezioni mattutine, 500 ng/dL per aumentare la frequenza dei rapporti sessuali e 600 ng/dL per aumentare la libido), l'obiettivo terapeutico nel giovane-adulto è 500-600 ng/dl (1, 2), mentre nell'anziano sono da ricercare range di normalità medio-bassa (1, 2).

Vie di somministrazione

Formulazioni per os. **Testosterone undecanoato (Andriol,** nota 36) **cpr 40 mg**: è assorbito attraverso il sistema linfatico intestinale by-passando il primo passaggio epatico. Emivita: 3-5 h, posologia: 120-160 mg/die. *Vantaggi*: per os, autosomministrazione, interruzione rapida se necessario, rimborsabile dal SSN. *Svantaggi:* multiple somministrazioni/die, livelli di T variabili, DHT/T aumentato.

Formulazioni buccali. **Testosterone buccale** (**Striant,** nota 36) **cpr 30 mg:** salta l'assorbimento intestinale ed il primo passaggio epatico. Posologia: 1 cpr 30 mg posizionata sulla gengiva superiore 2 volte/die. *Vantaggi:* autosomministrazione, livelli plasmatici di T fisiologici. *Svantaggi:* irritazione gengivale, scarsa compliance del paziente. Recentemente è stato ritirato dal commercio.

Formulazioni iniettive.
- **Vecchi preparati:** Mix di esteri del T: **Sustanon** f 250 mg, **Testoviron** f 250 mg; T enantato: **Testo Enant** f 250 mg. Nota 36. Posologia: 1 f i.m. ogni 3-4 settimane. Farmacocinetica: picchi soprafisiologici nelle prime ore-primi giorni post iniezione, nadir con T ai limiti inferiori della norma o subnormale pre iniezione successiva. *Vantaggi:* T/DHT, T/E2 ratio invariati, lunga durata di azione, economici. *Svantaggi*: profilo plasmatico "roller-coaster", aumento ematocrito, non autosomministrazione.
- **Nuovo preparato: T undecanoato (Nebid),** fl 1000 mg in 4 mL di olio di ricino. Emivita: 70 giorni. Posologia: 1 fl i.m. iniziale, dopo 6 settimane e in seguito ogni 12 settimane in media (10-14 sett). *Vantaggi:* profilo di T regolare, T/DHT e T/E2 invariati, non aumenta l'ematocrito, ridotto n° somministrazioni annuali. *Svantaggi:* costo, non autosomministrazione, impossibilità di tornare a livelli di T pre-terapia in tempi rapidi se necessario (non indicato negli anziani) (3).

Formulazioni transdermiche.
- **Cerotti scrotali/non scrotali:** nonostante la capacità di ottenere livelli di T simili a quelli fisiologici, tali preparati hanno ottenuto scarso successo per le frequenti problematiche locali e la necessità di applicazione biquotidiana.
- **Gel: testosterone gel 1% (Androgel-Testo-**

gel-Testim) 50 mg:** dose iniziale 1 bustina/die su spalle/braccia/addome al mattino, assorbimento del 10% e steady state dopo 48-72 h. **Testosterone gel 2% (Tostrex):** permette una titolazione più precisa della dose somministrata, visto che l'erogatore rilascia 10 mg di T (assorbito 10%) per ogni pressione dello stantuffo. Va applicato su addome/faccia interna delle cosce. Range posologico: 2-8 erogazioni/die (= 2-8 mg/die di T assorbiti). Tali preparazioni incrementano nel range della norma l'ematocrito, il PSA, l'estradiolo ed il DHT. I livelli di T pre-terapia sono raggiunti dopo 48-72 h di wash-out. *Vantaggi:* livelli plasmatici di T fisiologici, autosomministrazione. *Svantaggi:* irritazione cutanea, costo, possibile trasferimento per contatto alla partner/bambini.

Timing di determinazione del T plasmatico in terapia:

- **orale:** 3-5 h dopo l'assunzione (poco utile);
- **parenterale:** a metà dell'intervallo fra le iniezioni (dopo 6-8 settimane dall'inizio della terapia);
- **parenterale undecanoato:** dopo 10 settimane;
- **transdermiche (gel):** dopo due settimane dall'inizio della terapia, 2-3 h dopo l'applicazione.

Effetti collaterali: policitemia (max vecchie formulazioni parenterali e negli anziani, BPCO, vasculopatici e diabetici), acne, ginecomastia, infertilità temporanea, apnee notturne, ritenzione idrica.

Rimborsabilità SSN: a parte in pochissime regioni, le nuove formulazioni di T gel e T undecanoato iniettivo non sono rimborsabili (fascia "C").

Controlli durante terapia con T: PSA ed emocromo (dapprima ogni 3 mesi poi ogni 6-12 mesi), lipidi (ogni 6-12 mesi) e densitometria ossea (ogni 1-2 anni).

Conclusioni

I progressi nell'armamentarium farmacologico permettono oggi nell'ipogonadismo una terapia con T diversificabile in base a i) livelli iniziali di T ii) età del paziente iii) comorbidità associate iv) preferenze del paziente. Nell'anziano sono consigliate formulazioni di T a breve emivita (orale/gel/cerotti).

Spetta al clinico, dopo discussione col paziente, l'utilizzo della molecola più appropriata e un controllo "lifelong" di efficacia ed effetti collaterali. La prosecuzione o l'inizio della terapia con T nel paziente anziano (i.e. > 65 aa) o che diventa tale va attentamente ponderata, vista la maggiore incidenza di effetti collaterali e la minor certezza dei benefici.

Bibliografia

1. Gooren LJG, Bunk MCM. Androgen replacement therapy. Present and future. Drugs 2004, 64: 1861-91.
2. Bahsin S, Cunninghan GR, Hayes, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 2536-59.
3. Edelstein D, Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism. Expert Opin Pharmacother 2010, 11: 2095-106.

Induzione della fertilità

Andrea Isidori

Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Policlinico "Umberto I", Università "La Sapienza", Roma

ed LH, anche se, ancora oggi, non è stato completamente chiarito il significato biologico di questa regolazione, in particolare il ruolo relativo delle due GT e del testosterone (T) testicolare.

Il dato certo è rappresentato dal fatto che per l'inizio ed il mantenimento della spermatogenesi nell'ipogonadismo maschile è necessaria l'azione di entrambe le GT. Infatti, la maturazione delle cellule germinali avviene nel tubulo seminifero in presenza di un'alta concentrazione di T, prodotto sotto l'induzione dell'LH, e dell'azione concomitante dell'FSH.

Un deficit di GT è un tipico segno di ipogonadismo ipogonadotropo (HH). L'HH congenito è una patologia ben definita sia per quanto riguarda il fenotipo, la trasmissione genetica e le sue basi molecolari. I pazienti affetti da HH presentano bassi livelli di GT sia di base che dopo stimolo con GnRH, basse concentrazioni di ormoni gonadici e mancata comparsa della pubertà.

In caso di HH ad insorgenza prepuberale è possibile indurre la spermatogenesi con la somministrazione di GT esogene o, ormai raramente, con l'attivazione delle GT endogene con la somministrazione di GnRH pulsatile. Il volume testicolare di partenza è un fattore predittivo di buona risposta, mentre un fattore altamente negativo è rappresentato da un criptorchidismo pregresso. Infatti va sottolineato che la produzione di spermatozoi si verifica solo quando la gonade maschile ha raggiunto un volume > 8 mL.

La terapia con GT viene iniziata con la somministrazione di solo hCG a dosi variabili fra 1000 e 2000 UI/2-3 volte alla settimana per via intramuscolare, al fine di stimolare la produzione di T e la maturazione puberale. Una volta raggiunto in circa 6-12 mesi un normale livello plasmatico di T, si effettua un esame del liquido seminale per valutare l'avvio della produzione di spermatozoi. Se non compaiono spermatozoi nel liquido seminale o se la concentrazione nemaspermica non aumenta, si aggiunge all'hCG l'FSH purificato (FSH-HP) o ricombinante (FSHr). La dose di FSH è in genere 75 UI/2-3 volte a settimana per via i.m o s.c. In caso di assenza persistente o bassa concentrazione di spermatozoi, si possono utilizzare dosaggi superiori (150 UI/2-3 volte alla settimana). Sebbene l'obiettivo sia normalizzare i parametri seminali, difficilmente si ottiene una concentrazione nemaspermica normale, peraltro in caso di HH la maggior parte dei pazienti riesce ad ottenere una gravidanza anche con un numero di spermatozoi molto basso (1-5 milioni).

La somministrazione di GnRH è stata proposta nelle forme di HH ipotalamico con normale funzione ipofisaria. Il GnRH viene somministrato mediante una minipompa da infusione programmabile e portatile con boli variabili tra 25 e 600 ng/Kg ogni 2 ore. Rispetto alla terapia con GT, la terapia con GnRH comporta un maggiore aumento del volume testicolare, ma non vi sono differenze sostanziali riguardo alla probabilità di fertilità. Pertanto, vista la complessità e l'elevato costo di tale terapia, va riservata esclusivamente ai pochissimi soggetti che non rispondono alla terapia con GT.

Note riassuntive. Ai fini della fertilità è necessario ottenere concentrazioni intratesticolari di FSH e T adeguate ed è quindi necessario stimolare la secrezione endogena di T. Non è quindi opportuno associare T e GT. Iniziare la terapia con hCG a giorni alterni, adeguando la dose in base al dosaggio del T. Aggiungere successivamente l'FSH (75 UI a gg alterni), proseguendo la terapia per almeno 6-12 mesi. A volte per ottenere risultati positivi occorre attendere periodi di tempo molto lunghi (24-36 mesi).

Bibliografia

- American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. Endocr Pract 2002, 8: 440–56.
- Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. Reprod Biomed Online 2007, 15: 156-60.
- Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary 2008, 11: 171-80.
- Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. Pituitary 2010, 13: 105-10.

- Trabado S, Maione L, Salenave S, et al. Estradiol levels in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism and the effects of different modalities of hormonal treatment. Fertil Steril 2011, 95: 2324-9, 2329.e1-3.

Take-home messages

Ferdinando Valentini
Servizio di Neuroendocrinologia, U.O. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Specialistica Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Roma

Aula 5
Funzione riproduttiva e disturbi del comportamento alimentare

Quali alterazioni

Fedra Mori
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Roma

Il DSM IV-R nella classificazione dei disturbi del comportamento alimentare identifica tre diverse condizioni: anoressia, bulimia, disturbi non altrimenti specificati

Tra queste l'anoressia è certamente quella più ampiamente studiata ed appare caratterizzata da significative alterazioni di peptidi, ad origine centrale e periferica, che fisiologicamente hanno il compito di segnalare a livello del SNC lo stato nutrizionale e modulare il comportamento alimentare, ma anche di regolare l'attività dell'asse HPG, favorendo il mantenimento di una normale funzione riproduttiva.

L'amenorrea rappresenta uno dei segni caratteristici della anoressia ed è il prodotto di una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo associato a deficit estrogenico, alla cui genesi verosimilmente sottendono diversi meccanismi.

Nelle pz con anoressia nervosa si osserva la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di leptina, un ormone i cui livelli correlano positivamente con la quantità di tessuto adiposo e che agisce a livello del SNC modulando negativamente l'assunzione di cibo. Ma la leptina sembra anche esercitare un ruolo permissivo sull'avvio del processo puberale e stimolare la secrezione di GnRH, gonadotropine e la steroidogenesi ovarica. Il deficit di leptina da mutazione omozigote del gene *ob* si accompagna ad ipogonadismo ipogonadotropo, reversibile con la somministrazione di leptina ricombinante e allo stesso modo si ottiene il ripristino di una normale funzione gonadica nell'uomo o nell'animale sottoposti a restrizione calorica.

Nelle pz anoressiche vengono generalmente riportati elevati livelli di Ghrelina, un peptide prodotto dalle cellule oxintiche dello stomaco, la cui secrezione è stimolata dal digiuno e che esplica sia una azione oressizzante che di inibizione del rilascio di LH, interferendo sia sulla frequenza che sull'ampiezza di secrezione di questa tropina ipofisaria.

Anche il Peptide YY, prodotto a livello intestinale in risposta al pasto e con funzione anoressizzante, presente in più elevata concentrazione nelle pz anoressiche, sembra poter essere coinvolto nella genesi dell'amenorrea. Infatti, nel modello animale la somministrazione di PYY riduce il rilascio delle gonadotropine.

Ma l'ipogonadismo pare accompagnato anche da bassi livelli di T_3 ed IGF-1 ed elevata concentrazione plasmatica di cortisolo, scarsamente responsiva al test di inibizione con desametasone.

Tutte queste alterazioni, reversibili con il recupero del peso, dimostrano lo stretto legame esistente tra omeostasi nutrizionale, disponibilità di tessuto adiposo e capacità riproduttiva, quindi l'amenorrea non sembra altro che la manifestazione più evidente di una indisponibilità di substrati energetici.

Le pazienti bulimiche possono presentare irregolarità del ciclo mestruale, con incidenza di amenorrea altamente variabile. Anche in queste pz sono stati riportati bassi livelli di leptina ed incremento della Ghrelina, sebbene i dati della letteratura relativi a questa condizione siano estremamente eterogenei.

Bibliografia

- Warren MP. Endocrine manifestation of eating disorders. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 333-43.
- Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effect of over and undernutrition. Mol Cell Endocrinol 2010, 324: 70-81.
- Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. Current Drugs Targets – CNS and Neurological Disorders 2003, 2: 53-9.
- Yi CX, Heppner K, Tschöp MH. Ghrelin in eating disorders. Mol Cell Endcrinol 2011, 340: 29-34.
- Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. PNAS 2011, 108: 6585-90.

Ripristino della ciclicità e dell'ovulazione

Laura Gianotti
SC Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

La riproduzione è un processo altamente complesso, che richiede un elevato dispendio energetico ed è estremamente modulabile dall'ambiente esterno. Tra i fattori ambientali che possono influenzare la riproduzione, quello più importante è rappresentato dalla disponibilità di cibo. Quando questo abbonda e le richieste energetiche sono contenute, le priorità per l'impiego di energia sono volte ad includere non solo i processi necessari per l'immediata sopravvivenza, ma coinvolgono anche processi progettati sul lungo termine, quali la crescita, la funzione immunitaria e la riproduzione. Al contrario, in condizioni di restrizione alimentare e di dispendio energetico eccessivo, hanno la priorità i processi che garantiscono l'immediata sopravvivenza. È intuitivo che per tale motivo i meccanismi fisiologici che modulano il bilancio energetico sono strettamente correlati al controllo della riproduzione, in particolare nella donna e soprattutto in epoca puberale-giovanile.

Le ipotesi principali che tentano di spiegare la relazione tra bilancio energetico e riproduzione sono due: l'ipotesi della quota critica di massa grassa e quella della disponibilità energetica. La prima, elaborata oltre 30 anni fa, si basa sull'evidenza clinica che per l'onset

della pubertà e la riproduzione è necessaria una massa minima di grasso; in realtà, nel tempo si è delineato che l'associazione tra massa grassa e riproduzione non è assoluta e che la loro relazione non è lineare. A dimostrazione di ciò, nelle donne obese, a fronte di un'adiposità significativa, non è rara l'insorgenza di amenorrea. Rimane peraltro determinante il contributo della massa grassa e dell'adipocita nella regolazione dell'asse gonadico, in funzione dei vari e numerosi ormoni di origine adipocitaria, in particolare la leptina, che esercitano una regolazione diretta e indiretta sulla ciclicità e l'ovulazione.

L'ipotesi della disponibilità dei substrati energetici si basa invece sull'evidenza ormai solida che le alterazioni nella disponibilità di sostanze energetiche ossidabili (glucosio, acidi grassi liberi, corpi chetonici) e/o i loro prodotti di ossidazione (ATP) rappresentano lo stimolo principale a cui risponde l'asse riproduttivo. Questo infatti è in grado di adattarsi, nell'arco anche di pochi minuti o ore, alle variazioni metaboliche della disponibilità ossidativa dei substrati, e quindi ad esempio una carenza di glucosio o di FFA inibisce drammaticamente la secrezione di gonadotropine, il potenziale ovulatorio e la riproduzione. Dunque, essenziale per la riproduzione è la disponibilità continua e costante di substrati ossidabili, piuttosto che la quota di depositi energetici come la massa grassa.

Se ci focalizziamo sui disturbi del comportamento alimentare (DCA), in particolare sull'anoressia nervosa (AN) che così drammaticamente impatta sulla funzione gonadica e sulla riproduzione per un arco di tempo spesso molto ampio e in una fascia di età così giovane, dobbiamo considerare che, oltre al fattore nutrizionale-metabolico, entrano in gioco fattori endocrini, coinvolgenti l'attività dell'asse surrenalico, di quello somatotropo e tiroideo, nonché fattori psicodinamici.

La prevalenza dei DCA, considerando anoressia e bulimia nervosa, supera il 5% nella popolazione femminile in età riproduttiva. Entrambi i disordini (anche se in misura minore la bulimia) sopprimono l'ovulazione e determinano infertilità anovulatoria in oltre il 60% delle donne affette. Il ripristino spontaneo della ciclicità e dell'ovulazione avviene purtroppo con una frequenza bassa e spesso dopo molti anni dalla "guarigione", soprattutto nell'AN. È intuitivo che l'aumento ponderale e la disponibilità costante ed equilibrata di nutrienti, bilanciati ad un dispendio energetico adeguato, rappresentino la condizione necessaria tramite cui possa innescarsi e riattivarsi la secrezione gonadotropinica, la quale a sua volta deve essere sufficientemente ampia e ritmica per consentire la steroidogenesi e la maturazione dell'ovocita. Esistono comunque una serie di provvedimenti terapeutici che si basano sulla somministrazione ciclica di progesterone o estro-progestinici, sulla stimolazione con GnRH pulsatile, sino ad approcci più sperimentali riguardanti l'impiego della leptina ricombinante o l'approccio "paradosso" con gli analoghi antagonisti del GnRH o infine strumenti alternativi quali la musicoterapia. In ogni caso, la straordinaria bellezza e lo straordinario fine che sta dietro il fenomeno della riproduzione, fa sì che talora l'ovulazione avvenga spontaneamente in donne con DCA, anche in condizioni metaboliche non ancora del tutto ristabilite, se le condizioni psicologiche e affettive sono adeguate; d'altra parte, non è raro affatto, come a fronte di condizioni ottimali nutrizionali, ma non psicologiche, l'amenorrea e l'anovulazione cronica persistano, nonostante ripetuti tentativi ormonali-farmacologici. Il confine tra mente e corpo, mai come nei DCA, si fa stretto e quasi indefinibile.

Bibliografia

- Lanfranco F, Gianotti L, Destefanis S, et al. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. Minerva Endocrinol 2003, 28: 169-80.
- The ESHRE Capri Workshop Group1. Nutrition and reproduction in women. Hum Reprod Update 2006, 12: 193–207.
- Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. J Obstet Gynaecol Can 2007, 29: 887–902.
- Loucks AB. Energy availability and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007, 14: 470–4.
- Berardelli R, Gianotti L, Karamouzis I, et al. Effects of cetrorelix, a GnRH-receptor antagonist, on gonadal axis in women with functional hypothalamic amenorrhea. Gynecol Endocrinol 2011 Jan 4.

Implicazioni psicologiche delle alterazioni endocrine nei disturbi del comportamento alimentare

Laura Dalla Ragione
Psichiatria, Centro ASL 2 Palazzo Francisci, Todi; Centro DAI, Città della Pieve

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) costituiscono oggi una vera e propria epidemia sociale, che non sembra in questo momento trovare un argine alla sua crescita esponenziale. Due milioni di ragazzi soffrono di questi disturbi in Italia e decine di milioni di giovani si ammalano ogni anno nel mondo. Per ogni 100 ragazze in età adolescenziale, 10 soffrono di qualche disturbo collegato all'alimentazione, 1-2 delle forme più gravi come l'Anoressia e la Bulimia, le altre di manifestazioni cliniche transitorie e incomplete.

I dati epidemiologici comuni a tutte le ricerche internazionali riguardanti la prevalenza per l'età e il sesso della popolazione colpita dal disturbo ci indicano un rapporto femmine - maschi di 9 a 1 ed un aumento dell'incidenza della patologia bulimica rispetto a quella anoressica.

L'origine e il decorso dei DCA sono determinati da una pluralità di variabili (eziologia multifattoriale), nessuna delle quali, da sola, è in grado di scatenare la malattia o influenzarne il corso e l'esito. Una loro piena comprensione deve tenere in considerazione fattori psicologici, evolutivi e biologici.

Sono inoltre aumentate le patologie in età prepubere (bambine e bambini tra gli 8 e i 10 anni), esordi precoci che hanno purtroppo una prognosi più sfavorevole.

I DCA sono cosiddette sindromi "culture bound", legate a determinate culture e pertanto specifiche solo di alcuni paesi; ne dobbiamo tenere conto per valutare la patogenesi e la diffusione di questi disturbi.

Sempre più difficile diventa oggi fare rientrare le forme davvero mutevoli dei DCA con gli alberi decisionali delle nosografie condivise. Le due principali patologie (Anoressia e Bulimia) rappresentano oggi gli estremi di un continuum fenomenologico, lungo il quale trovano posto tutta una serie di configurazioni intermedie, ibride, passibili di un'esistenza autonoma rispetto ai disordini "ufficiali" e non necessariamente di essi predittive.

Tra i quadri atipici, il Disturbo da Alimentazione Incontrollata (Binge eating disorder, bulimia senza contromisure di compenso) ha suscitato nell'ultimo decennio un interesse crescente per i suoi legami, importanti, con l'obesità. L'aumento della patologia e soprattutto le sue modificazioni pongono problemi terapeutici nuovi e sicuramente più complessi, di cui dobbiamo tenere conto.

Esiste inoltre un proliferare di forme cosiddette subliminali, dove la sintomatologia non è sufficiente a definire una diagnosi (per esempio è assente l'amenorrea), ma dove l'ossessione per il cibo e le forme corporee (vero nucleo psicopatologico del disturbo) è molto presente e pervasiva.

Le persone che soffrono di DCA possono arrivare ad un livello di malnutrizione e logoramento fisico che può comportare danni e complicazioni anche gravi a carico del sistema endocrino. Ad esempio, nelle pazienti che soffrono di Anoressia Nervosa e nelle quali è presente amenorrea, è frequente riscontrare osteoporosi. In tale situazione, se il Disturbo

Alimentare insorge prima della comparsa del menarca, e quindi quando la struttura ossea non è ancora completamente formata e non è stato raggiunto il picco di massa ossea, può verificarsi un blocco della crescita ossea con difettoso o mancato sviluppo in altezza, oltre che con ripercussioni sull'intero stato psico-fisico della paziente.

Le implicazioni psicologiche delle complicanze endocrine dell' Anoressia e Bulimia diventano perciò centrali nell'impostazione del progetto terapeutico, vista la scarsa o assente motivazione al trattamento delle pazienti stesse.

Bibliografia

- Gordon AR. Anoressia e bulimia, anatomia di un'epidemia sociale. Cortina, Milano, 1990.
- Dalla Ragione L, Scoppetta M. Giganti d'argilla. I disturbi alimentari maschili. Il Pensiero Scientifico, Maggio 2009.
- Dalla Ragione L. La casa delle bambine che non mangiano. Il Pensiero Scientifico, maggio 2005.
- DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. American Psychiatric Association. Masson, Milano, 1995: 597.

Take-home messages

Simonetta Marucci
Perugia

Aula 6
Incidenti nucleari: effetti fisici e biologici

Aspetti fisici d'interferenza sulla funzione tiroidea

Renato Padovani
Udine

Contributo non pervenuto

Centrali nucleari: i rischi per la salute alla luce della moderna biologia molecolare

Ernesto Burgio
Palermo

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Piernicola Garofalo
Palermo

Simposi
h. 16.45-18.15

Aula 1
Gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato

Nel periodo peri-operatorio

Maurizio Nizzoli
U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì

Sono sempre più numerosi i pazienti ricoverati con diabete mellito (10-15% di tutti i ricoverati) come conseguenza dell'aumentata prevalenza della malattia e dell'invecchiamento della popolazione. Anche i reparti chirurgici sono coinvolti da questo fenomeno: il diabetico ha un rischio quattro volte superiore rispetto a un non diabetico di essere sottoposto ad intervento nell'arco della sua vita. Il rischio di morbilità e mortalità del paziente diabetico, soprattutto per eventi cardiovascolari e infezione, è molto alto, con un inevitabile aumento dei costi e delle giornate di degenza rispetto alla popolazione non diabetica. L'intervento chirurgico e l'anestesia inducono un aumento di ormoni (epinefrina, cortisolo e GH) e citochine infiammatorie (interleukina-6 e TNF-α), che determinano un aumento della insulino-resistenza e riducono la secrezione insulinica. Pertanto, è necessario un inquadramento pre-operatorio adeguato del nostro paziente diabetico, per evitare l'iperglicemia e il conseguente rischio.

Dobbiamo conoscere il grado di urgenza, il tipo e la durata dell'intervento. L'intervento di chirurgia minore richiede meno di due ore ed è prevista la ripresa dell'alimentazione; l'intervento di chirurgia maggiore prevede una durata superiore e un supporto nutrizionale per un periodo più prolungato.

Dobbiamo avere informazione sul tipo di anestesia, in quanto quella generale, rispetto all'epidurale, determina una maggiore stimolazione del sistema nervoso simpatico. In caso di intervento di elezione, si rende necessaria una rivalutazione complessiva del nostro paziente: la raccolta anamnestica, l'esame clinico, e gli accertamenti di laboratorio devono essere rivolti alla valutazione delle condizioni di compenso metabolico e della presenza e gravità delle complicanze, con particolare attenzione a quelle cardiovascolari. Infatti, il più delle volte il nostro paziente è anche iperteso, obeso, dislipidemico e con funzionalità renale compromessa. Una grave neuropatia autonomica non riconosciuta può compromettere la stabilità

emodinamica nel periodo peri-operatorio. Il valore dell'HbA$_{1c}$ è indispensabile per distinguere un diabete noto da uno sconosciuto e ci aiuterà a classificare meglio il rischio del nostro paziente e a scegliere la strategia terapeutica più appropriata nel periodo peri-operatorio e poi alla dimissione.

Importanza e limiti di un buon controllo glicemico

Numerosi studi hanno dimostrato che un controllo glicemico peri-operatorio ha un impatto p). Nel 2001 uno studio monocentrico randomizzato dimostrò che un trattamento aggressivo della glicemia (80-110 mg/dL; media 103 mg/dL) consentiva di ottenere una significativa riduzione della mortalità e morbilità in pazienti chirurgici degenti in terapia intensiva rispetto a uno convenzionale (180-200 mg/dL). Successivi studi hanno dimostrato che il beneficio di un target normoglicemico poteva essere vanificato, se non superato, dal rischio di ipoglicemia, come dimostrato da recenti metanalisi e dal NICE-SUGAR study del 2009. Si tratta di uno studio policentrico randomizzato in pazienti degenti in UIC, che ha dimostrato che un trattamento più aggressivo (glicemia media 115 mg/dL) comportava una mortalità maggiore (27.5% vs 24.9%) rispetto a un trattamento meno aggressivo (glicemia < 180 mg/dL; media 144 mg/dL), imputabile al maggior numero di gravi episodi ipoglicemici (< 40 mg/dL; 6.8% vs 0.5%).

Obiettivo glicemico

In base alle evidenze oggi disponibili, le maggiori società scientifiche consigliano:

- di evitare significative iper o ipoglicemie;
- di scegliere target glicemici sicuri e raggiungibili:
  - per pazienti ricoverati in terapia intensiva medica o chirurgica, target glicemico compreso tra 140 e 180 mg/dL;
  - per pazienti non critici, target glicemico pre-prandiale < 140 mg/dL e post-prandiale < 180 mg/dL.

È bene mantenere un adeguato bilancio idro-elettrolitico e ovviamente prevenire la chetoacidosi. Per ottenere questi obiettivi, la terapia dell'iperglicemia deve essere effettuata con insulina. Gli analoghi rapidi e ad azione protratta consentono di utilizzare lo schema ottimizzato (basal/bolus), riducendo il rischio di ipoglicemia. L'insulina regolare è utilizzata per la terapia endovena intensiva.

Fase pre-operatoria

Se non siamo in condizioni di urgenza, è bene ottenere una stabilizzazione dei valori glicemici, qualora il compenso metabolico non fosse adeguato. Il paziente diabetico di tipo 2 deve sospendere la terapia ipoglicemizzante orale (per metformina e sulfaniluree a lunga durata di azione, 24-48 h prima) e iniziare una terapia insulinica ottimizzata se i valori glicemici non sono a target. Possiamo iniziare con 0.3–0.5 U/kg di peso corporeo e suddividere il 40-50% per la basale e il restante con analogo rapido suddiviso per i tre pasti. Il diabetico di tipo 1 deve continuare con la consueta terapia ottimizzata e possiamo prevedere una riduzione della consueta dose di insulina giornaliera del 20-30%. La glicemia deve essere controllata prima dei pasti e prima di coricarsi e deve essere predisposta una correzione della dose di insulina, in base ai valori glicemici e alla sensibilità insulinica, la cui gestione è del personale infermieristico.

Fase operatoria

Si rende necessaria la somministrazione di insulina per via endovenosa. Si può procedere diversamente solo per interventi di chirurgia minore di breve durata o in diabetici di tipo 2 in buon compenso metabolico. I protocolli disponibili sono numerosi, ma non esistono in letteratura confronti diretti. Gli standard italiani propongono quello della Yale University, ma l'importante è adottarne uno, eventualmente modificandolo secondo la propria esperienza e realtà, e condividerlo in maniera multidisciplinare: l'algoritmo deve essere facilmente comprensibile dal personale medico e infermieristico, che gestirà direttamente le variazioni dell'infusione di insulina. In questa fase il controllo glicemico deve essere previsto ogni ora.

Fase post-operatoria

L'approccio a questa fase dipende dal protrarsi del periodo di digiuno, sapendo che il fabbisogno minimo giornaliero di carboidrati è di 100 g (400 Kcal), che fornisce l'energia per i tessuti a metabolismo glucosio-obbligato e riduce il catabolismo proteico indirizzato alla neoglucogenesi. Il controllo della glicemia deve essere effettuato ogni 2–4 ore, secondo le condizioni cliniche del paziente. In situazioni critiche, possiamo continuare con lo schema di somministrazione di insulina endovena, altrimenti infondere glucosio e insulina contemporaneamente secondo un rapporto di circa 1 U insulina per 10 g di glucosio. Lo stesso rapporto insulina/glucosio può essere preso in considerazione nell'eventualità si dovesse ricorrere nei giorni successivi a nutrizione artificiale parenterale o enterale. Alla ripresa dell'alimentazione entro le 24 ore dall'intervento, possiamo ritornare alla terapia basal/bolus, con una riduzione delle dosi in relazione al minor apporto calorico. Particolare attenzione va data al passaggio dalla terapia insulinica endovena a quella sottocute. Si consiglia di calcolare il fabbisogno giornaliero insulinico utilizzato endovena e di ridurlo del 25-30%; quindi suddividere il valore in due quote: 40-50% come insulina basale e 60-50% analogo rapido. La somministrazione dell'insulina basale va iniziata circa 12 ore prima della sospensione della terapia endovena.

Il controllo della glicemia

Nei reparti ospedalieri normalmente la glicemia viene misurata con glucometri. Tutti i modelli oggi disponibili possiedono una sufficiente sensibilità e accuratezza, in relazione allo scopo di avere disponibili valori glicemici immediati. L'imprecisione analitica presenta un coefficiente di variazione compreso tra 4 e 20%; la concordanza diminuisce per valori < 50 mg/dL e > 250-300 mg/dL. Alcune condizioni, non infrequenti in ambito ospedaliero, rendono meno attendibili i risultati: variazioni di ematocrito, terapia con ossigeno, disidratazione, shock, iperbilirubinemia, iperlipemia, edema.

Conclusioni

- Chirurgia e anestesia determinano un aumento dell'insulino-resistenza e riducono la secrezione insulinica della beta-cellula.
- Iperglicemia e ipoglicemia comportano un aumento di morbilità e mortalità.
- Il target glicemico del paziente diabetico chirurgico è compreso tra 140 e 180 mg/dL. Nella fase non critica, può essere considerata appropriata una glicemia a digiuno < 140 mg/dL e random < 180 mg/dL.
- La terapia insulinica con analoghi ad azione rapida e protratta sottocute, secondo schema basal/bolus, e con insulina umana ad azione rapida per via endovenosa, costituisce l'approccio terapeutico più adeguato.

Bibliografia essenziale

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
- American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract 2009, 15: 353-69.
- Van den Berghe G, Wawilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. New Engl J Med 2006, 354: 449-61.
- NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive vs conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009, 360: 1283-97.
- Unpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care 2007, 30: 2181-6.
- Unpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). Diabetes Care 2011, 34: 256-61.

In utic

Alessandra Sforza
Bologna

Contributo non pervenuto

Nel paziente oncologico

Laura Tonutti
SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU S. Maria della Misericordia, Udine

La prevalenza del diabete nei pazienti con nuova diagnosi di neoplasia è di circa l'8-18% e, in previsione di uno sviluppo del diabete, è ipotizzabile si verifichi un ulteriore incremento della due patologie associate (1). Insulino-resistenza e diabete, infatti, sono legate a una più alta incidenza di alcuni tipi di tumori: i pazienti con diabete tipo 2 sono predisposti ad un più alto rischio di sviluppare neoplasie mammarie, pancreatiche, epatiche, renali, endometriali e del colon; i pazienti con diabete tipo 1 hanno un maggior rischio per neoplasie dell'endometrio e dello stomaco (2).

Numerosi studi hanno riscontrato che i pazienti affetti da diabete e neoplasie hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli non diabetici. Nel paziente con neoplasia la patologia diabetica si associa ad una maggior prevalenza di infezioni, a periodi di remissione più brevi, ad una riduzione dei tempi di sopravvivenza e a tassi di mortalità più elevati, anche del 50%, in seguito ad intervento chirurgico (3). Le cause possono essere molteplici, legate agli effetti dell'iperglicemia sui processi autoimmunitari ed infiammatori, ad alterazioni trombotiche e dello stress ossidativo, alla disidratazione, all'instaurarsi di cheto-acidosi o di iperosmolarità e alla presenza di complicanze, soprattutto cardiovascolari.

È essenziale che anche nel paziente oncologico l'iperglicemia sia " ricercata", monitorata e trattata, con gli obiettivi glicemici del paziente ben definiti. I dati della letteratura e le Linee Guida non propongono indicazioni e protocolli pertinenti per la specifica patologia. Negli Standard Italiani 2009-2010, nel capitolo dedicato alle "Cure palliative", vengono delineate le raccomandazioni del paziente con diabete e malattia neoplastica in fase terminale, differenziate in funzione della prospettiva di sopravvivenza.

Nel paziente con prognosi di poche settimane o pochi mesi "i valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso tra 180 e 360 mg/dL, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e l'approccio va personalizzato in caso di iperglicemia sintomatica." Inoltre "possono essere evitate indicazioni dietetiche restrittive" e "la frequenza dell'automonitoraggio deve essere ridotta al minimo accettabile. Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, privilegiando le sulfoniluree a breve durata di azione o glinidi, ed evitando la metformina. Nel paziente tipo 1, la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione, è in ogni caso necessaria una dose minima di insulina per evitare la cheto-acidosi".

Nel paziente con prognosi di pochi giorni, "se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è > 360 mg/dL. Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante e il monitoraggio glicemico, condividendo con i familiari questa scelta".

In tutte le altre condizioni in cui la prognosi è più favorevole, gli obiettivi glicemici vanno differenziati in base alle situazioni cliniche, come in tutti i pazienti durante il ricovero in ospedale. Negli studi dell'ultimo decennio, a volte controversi tra loro, si evidenzia come prevalga l'esigenza di evitare situazioni di iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica medica e chirurgica, pur con obiettivi glicemici non eccessivamente aggressivi, tra 140 e 180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

Secondo gli Standard Italiani di Cura, nei pazienti in situazione non critica sono auspicabili valori glicemici pre-prandiali < 140 mg/dL e post-prandiali < 180 mg/dL ed anche più elevati, qualora il rischio ipoglicemico sia particolarmente elevato.

Il paziente oncologico può incorrere più facilmente in situazioni di ipoglicemia, quando riduce la sua alimentazione per problemi legati alla patologia o in corso di chemioterapia.

Anche nella persona ricoverata in ospedale per una malattia neoplastica, è essenziale differenziare la situazione del paziente con diabete mellito noto preesistente alla diagnosi e/o al ricovero, rispetto a quella del diabetico di prima diagnosi durante il ricovero, persistente dopo la dimissione, e alla situazione di iperglicemia legata alla degenza ed alle terapie, che regredisce dopo la dimissione.

Una delle cause più frequenti di iperglicemia, nei pazienti oncologici, è la terapia con glucocorticoidi, in protocolli di trattamento per la neoplasia anche a dosi elevate, oppure a dosi più basse atte a prevenire la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia. L'iperglicemia si sviluppa, attraverso i meccanismi di resistenza insulinica, glicogenolisi e neoglucogenesi, anche in pazienti che non hanno storia di diabete, frequentemente quando sono presenti fattori di rischio quali la familiarità, l'eccesso di peso, una sindrome metabolica, sia essa continuativa o a brevi cicli. In tutti questi pazienti è raccomandato un monitoraggio periodico della glicemia non solo a digiuno, ma soprattutto dopo i pasti, considerato l'effetto preminente della terapia con glucocorticoidi sulle glicemie post-prandiali.

Nel paziente non diabetico che diventa iperglicemico dopo l'inizio di terapia con glucocorticoidi, può essere intrapresa una terapia orale con segretagoghi a breve emivita, passando successivamente ad insulina ad azione rapida ai pasti, da sola o insieme all'analogo lento. Il medesimo programma terapeutico può essere efficace, almeno nelle fasi iniziali, anche nei pazienti già diabetici in terapia con sola dieta o con farmaci insulino-sensibilizzanti, mentre nei pazienti già in trattamento con segretagoghi è opportuno intraprendere immediatamente un trattamento insulinico intensivo, quale quello basal-bolus. Nei pazienti con diabete tipo 1 o 2 insulino-trattati, il fabbisogno insulinico può aumentare fino a 2-3 volte l'abituale dosaggio giornaliero, in particolare per quanto riguarda la dose di insulina pre-prandiale.

Gli schemi di terapia e le dosi di insulina possono essere diversi in relazione alle caratteristiche dei pazienti, in dipendenza dell'obiettivo glicemico, del quadro clinico, della possibilità di alimentarsi, della dose e durata della terapia steroidea e possono subire variazioni nel breve periodo di qualche giorno, ad esempio durante i cicli di chemioterapia, o in tempi più lunghi.

Un'ulteriore causa di iperglicemia, nel paziente oncologico, può essere l'utilizzo della nutrizione enterale o parenterale per integrare o sostituire una dieta regolare nei pazienti che non possono alimentarsi in modo sufficiente. In questa circostanza, l'insulina viene somministrata per via endovenosa, secondo schemi noti in letteratura e collaudati nella pratica quotidiana, contestualizzati alla singola realtà operativa (4). Può essere utilizzata anche l'insulina analogo lento sottocute in una o due somministrazioni giornaliere, qualora la situazione clinico/metabolica sia stabilizzata, o l'insulina ad azione intermedia o premiscelata, in relazione alla durata dell'alimentazione, in particolare quella enterale, che può essere discontinua nel corso della giornata (5).

La coesistenza di neoplasia e diabete rende più complessa la cura e la gestione del paziente e di conseguenza si rende opportuno un coordinamento delle terapie, in un'ottica multiprofessionale e multidisciplinare tra i diversi opera-

tori sanitari, al fine di perseguire gli obiettivi di qualità, appropriatezza ed efficacia delle terapie e garantire, nello stesso tempo, una miglior qualità di vita del paziente.

Bibliografia

1. Psarakis HM. Clinical challenges in caring for patients with diabetes and cancer. Diabetes Spectrum 2006, 19: 157-62.
2. Barone BB. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes. Diabetes Care 2010, 33: 931-9.
3. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 www.epicentro.iss.it/igea/documenti/linee_guida.asp (visitato il 12 /07/2011)
4. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006, 355: 1903-11.
5. Trence DL. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 2430-7.

Take-home messages

Silvia Manfrini
Roma

Aula 2
Ghiandole endocrine nell'obesità: vittime o complici? (con SIO)

Asse entero-pancreatico

Roberto Vettor
Padova

Contributo non pervenuto

Ormoni tiroidei ed obesità

Rinaldo Guglielmi, Irene Misischi, Roberta Rinaldi, Filomena Graziano, Enrico Papini
Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (Roma)

Basi fisiologiche

A partire dal 1895, quando Magnus Levy ipotizzò la regolazione del consumo energetico dell'organismo da parte della tiroide, un numero crescente di evidenze sperimentali ha dimostrato che la triiodiotironina (T_3) è in grado di influenzare numerosi processi cellulari fisiologicamente rilevanti ai fini della spesa energetica.

Non è ancora certo l'esatto meccanismo molecolare con cui ciò avviene nella specie umana, anche per le complesse interrelazioni esistenti fra vie metaboliche e sistema nervoso. Le ipotesi più probabili sono rappresentate dal disaccoppiamento del metabolismo cellulare dalla sintesi dell'ATP ed il cambiamento dell'efficienza dei processi metabolici a valle dei mitocondri, mediante la creazione di cicli "futili" o "di substrato".

Mentre è sempre stato ipotizzato un ruolo fondamentale degli ormoni tiroidei nella regolazione del metabolismo basale ("termogenesi obbligatoria"), i dati più recenti suggeriscono un effetto importante di T_3 (e T_4) anche sulle modificazioni legate al freddo ed all'alimentazione ("termogenesi adattativa") e sull'effetto termico dell'esercizio.

Significato clinico

In pazienti sottoposti a terapia sostitutiva cronica per ipotiroidismo severo, modificazioni anche lievi della dose giornaliera di tiroxina si associano a variazioni di segno inverso della spesa energetica a riposo misurata mediante calorimetria indiretta. Poiché il livello della T_3 plasmatica rimane in questi casi sostanzialmente immodificato, è probabile che esistano meccanismi di spesa energetica regolati direttamente dalla T_4.

Bambini ed adolescenti obesi presentano concentrazioni di TSH e FT_3 moderatamente elevate rispetto a soggetti normopeso di controllo. Al contrario, adolescenti con anoressia nervosa mostrano una lieve riduzione di TSH e FT_3. I livelli di TSH e FT_3 appaiono indipendenti dalla resistenza insulinica (HOMA), mentre appaiono correlabili con i livelli di leptina.

Poiché le modificazioni dei livelli di TSH e FT_3 appaiono in larga misura reversibili con un calo ponderale > 5% negli obesi o, specularmente, con un incremento di peso nei soggetti anoressici, è ipotizzabile che rappresentino dei meccanismi adattativi tendenti a controbilanciare le modificazioni dei depositi adiposi. È quindi importante evitare il rischio di considerare un'elevazione border-line del TSH nei soggetti obesi come una condizione di ipotiroidismo sublinico, possibile causa dello stato di sovrappeso. Va ricordato, comunque, che in soggetti con ipotiroidismo subclinico la Resting Energy Expenditure (REE) è più bassa in soggetti con TSH più alto.

Il Dan Thyr Study, in una coorte di 4082 soggetti eutiroidei, ha dimostrato una correlazione significativa fra BMI e TSH ed una correlazione inversa fra BMI e FT_4. Questi dati sembrano indicare che, nei soggetti sani eutiroidei, i valori di FT_4 compresi nel terzile inferiore della normalità si associano ad obesità addominale e ad altri fattori di rischio cardiovascolare e pongono il problema di una eventuale indicazione alla terapia con T_4.

Per quanto bassi livelli di FT_4 siano stati associati ad insulino-resistenza, un recente studio, condotto in Corea su 44196 soggetti in eutiroidismo seguiti presso un ambulatorio per le malattie della tiroide, ha confermato la correlazione fra livelli di FT_4 nel quintile più basso della normalità, BMI ed obesità addominale, ma non ha confermato, dopo l'aggiustamento per l'età, una correlazione significativa con tutti i criteri della sindrome metabolica.

Conclusioni per la clinica

Pur ricordando che:

- la T_3 regola il metabolismo basale e una ridotta funzione tiroidea può portare ad aumento di peso;
- esiste una stretta correlazione tra ormoni tiroidei ed adipociti (la T_3 regola funzione e differenziazione degli adipociti);
- negli studi osservazionali e longitudinali è stata trovata una correlazione fra TSH e BMI;
- piccole modifiche della dose di T_4 in pazienti ipotiroidei in trattamento possono influenzare la REE,

1. È da scoraggiare fortemente l'uso di ormoni tiroidei in soggetti in sovrappeso o francamente obesi.
2. La funzione tiroidea deve essere attentamente valutata in soggetti che stanno aumentando di peso.

3. È consigliata una fine regolazione della terapia sostitutiva in soggetti ipotiroidei.
4. È opportuno considerare l'uso di T_4 e T_3 in ipotiroidei che lamentino modificazioni del peso corporeo.

Obesità e surreni

Giorgio Borretta
Endocrinologia, Presidio Ospedaliero S. Luigi e Carle, Cuneo

La prevalenza di obesità è in aumento in tutte le popolazioni. L'obesità addominale, dovuta all'accumulo adiposo in sede viscerale, è maggiormente correlata allo sviluppo di complicanze metaboliche e cardiovascolari. La stretta relazione tra sindrome di Cushing e adiposità viscerale è alla base dei numerosi studi che hanno esplorato negli ultimi decenni il possibile coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nella patogenesi dell'obesità addominale. Parte degli studi ha valutato la funzione di HPA in termini di produzione di cortisolo e di neuroregolazione; altri studi, più recenti, hanno esaminato la biodisponibilità e l'azione periferica del cortisolo. Sono qui riportate brevemente le principali evidenze emerse circa la relazione tra HPA e obesità.

Iperattività dell'asse ACTH-cortisolo. Ipertrofia dei surreni, ridotta sensibilità ipofisaria al corticosterone e livelli basali più elevati di corticosterone sono stati riscontrati nel ratto obeso omozigote per la mutazione del recettore della leptina, rispetto ai controlli eterozigoti e non obesi. Alcuni dati farebbero supporre l'iperattività di HPA anche nell'uomo con obesità viscerale: in donne con obesità viscerale sono stati infatti documentati rispetto a donne con obesità periferica (sottocutanea) una risposta più marcata di ACTH e cortisolo allo stimolo con CRH più arginin-vasopressina e, più recentemente, un aumento del cortisolo libero urinario notturno, della risposta di cortisolo salivare all'ACTH e della sensibilità ipofisaria al desametasone.

Ruolo della transcortina (CBG). Poiché la proliferazione e la differenziazione dei preadipociti in adipociti maturi è in parte regolata dai glucocorticoidi, è stato ipotizzato un ruolo di CBG nella modulazione intratissutale della biodisponibilità dei glucocorticoidi e nello sviluppo di adiposità, soprattutto viscerale. I dati in proposito sono però frammentari e non univoci. Nell'uomo è descritta un'associazione negativa tra CBG, massa grassa totale, quota viscerale e insulino-resistenza. Inoltre, il deficit genetico di CBG risulta associato a una sindrome da affaticamento cronico e obesità; in un paziente con deficit completo di CBG è stata osservata una proliferazione esagerata di preadipociti. Nel ratto Zucker obeso sono riportati livelli ridotti di CBG in circolo e nel tessuto adiposo. Tuttavia, in topi transgenici totalmente privi di CBG la proliferazione adiposa anche viscerale non presenta variazioni significative.

Ruolo di 11beta-HSD. Le concentrazioni tissutali di cortisolo possono essere localmente modificate indipendentemente da quelle circolanti grazie all'attività della 11beta-HSD, presente nell'organismo in due isoforme: l'isoforma tipo 2 (attiva nei tessuti sensibili ai mineralcorticoidi) inattiva il cortisolo trasformandolo in cortisone; viceversa, l'isoforma tipo 1 (presente in vari tessuti, tra cui quello adiposo e il fegato) rigenera il cortisolo da cortisone. Studi in animali transgenici hanno documentato l'importante ruolo svolto da 11beta-HSD1 nella regolazione del metabolismo energetico e tissutale. L'inattivazione dell'enzima determina, infatti, un fenotipo resistente al diabete e all'aumento ponderale, viceversa la sua iperespressione favorisce aumento di peso e insulino-resistenza; tali manifestazioni non si accompagnano a variazioni dei glucocorticoidi circolanti. Studi nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato una maggiore attività di 11beta-HSD1 nel tessuto adiposo, soprattutto viscerale, negli obesi rispetto ai non obesi, nonché una diminuzione della attività enzimatica a livello epatico. Questo ultimo aspetto, associato ad un'accelerata clearance epatica dei glucorticoidi, sarebbe espressione di un meccanismo compensatorio dell'eccesso di sintesi di glucorticoidi a livello adipocitario. La conseguente modulazione del feed-back negativo a livello ipotalamo-ipofisario potrebbe infine spiegare l'attivazione compensatoria di HPA osservata nei soggetti obesi. Ne risulta, al netto, che i livelli di cortisolo nel circolo periferico degli obesi non risultano differenti da quelli dei non obesi. Resta infine da chiarire se le modificazioni di 11beta-HSD1 nel tessuto adiposo svolgano un ruolo patogenetico nello sviluppo della massa grassa viscerale o ne siano piuttosto una conseguenza. La prima ipotesi costituisce il razionale del possibile impiego degli inibitori della 11beta-HSD1 nel trattamento dell'obesità viscerale e dei disturbi metabolici ad essa correlati.

Ruolo dei recettori dei glucocorticoidi. Anche se recettori specifici dei glucocorticoidi (GR) sono presenti nel tessuto adiposo umano, i dati sono discordanti circa la concentrazione e la espressione di mRNA per GR nel tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo. L'ipotetico coinvolgimento dei GR nella patogenesi dell'obesità è stato valutato principalmente con studi di associazione genetica. Sono stati così identificati polimorfismi del GR, che amplificano la risposta di HPA e sono associati a una maggiore suscettibilità all'espansione del tessuto adiposo, soprattutto viscerale, in risposta allo stimolo alimentare.

Considerazioni conclusive

Nel complesso, le evidenze a favore di un ruolo di HPA nella patogenesi dell'obesità essenziale, perlomeno viscerale, sono numerose, anche se non ancora conclusive. Esse riguardano la disregolazione centrale dell'asse ACTH-surrene, alterazioni della biodisponibilità e dell'azione periferica dei glucorticoidi. Tuttavia, dal punto di vista diagnostico le modificazioni di HPA nel paziente obeso sono difficilmente riconoscibili e di scarsa utilità nella caratterizzazione fenotipica dell'obesità essenziale. Viceversa, le recenti evidenze scientifiche aprono nuovi scenari sulla possibilità di prevenzione e di trattamento farmacologico dell'obesità e dei disordini metabolici ad essa correlati.

Bibliografia

- Barat P, Duclos M, Mpoisan MP, Mormede P. Place de l'axe corticotrope dans le developpement de l'obesitè abdominale. Archiv Pediatr 2008, 15: 170-8.
- Morton NM. Obesity and corticosteroid: 11 B-Hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. Mol Cell Endocrinol 2010, 316: 154-64.

Ovaio

Paolo Moghetti
Verona

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Roberto Vettor
Padova

Aula 3
Terapia sostitutiva in menopausa: istruzioni per l'uso

Dove nasce il problema

Anna Frigo
Verona

Contributo non pervenuto

Istruzioni per l' uso - a favore

Giuliano Fabiani
Udine

Contributo non pervenuto

Istruzioni per l' uso - contro

Roberto Castello
U.O.C. Medicina Generale/Endocrinologia, AOUI, Verona

Nel 2002 il Women's Health Initiative (WHI), un trial prospettico randomizzato, aveva "smorzato" l'entusiasmo per la terapia ormonale sostitutiva nel periodo della menopausa, dimostrando che molti dei benefici descritti in passato in studi osservazionali non venivano confermati in popolazioni randomizzate. Secondo il WHI, le donne che intraprendono una terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa sono destinate ad avere:

- un più alto rischio di cancro della mammella, rispetto a donne di pari età che non assumono terapia (1);
- un'aumentata incidenza di patologie cardiovascolari, stroke ed eventi trombo-embolici (2).

Alcuni recenti lavori avrebbero inoltre suggerito un'associazione tra la terapia ormonale sostitutiva e il tumore del polmone e dell'ovaio (3, 4). Parrebbe invece essere ridotta l'incidenza di cancro del colon-retto (5).

Al WHI sono poi seguiti diversi studi che hanno effettuato ulteriori analisi dei dati, dividendo le pazienti in sottopopolazioni. Sebbene ciò abbia consentito di ottenere informazioni molto interessanti, ulteriori lavori, attualmente in corso, stanno cercando di definire con maggior precisione indicazioni, posologia e durata della terapia ormonale sostitutiva.

L'aumentato rischio di cancro della mammella è stato universalmente confermato nelle donne in terapia estro-progestinica. Non parrebbe comportare un particolare rischio, invece, la terapia con i soli estrogeni, secondo studi condotti su donne isterectomizzate seguite in follow-up per circa 7 anni. La terapia sostitutiva con soli estrogeni sarebbe addirittura associata a un ridotto rischio di carcinoma della mammella invasivo (6).

Il WHI aveva riscontrato nelle donne trattate con solo estrogeno un'incidenza di eventi cardiovascolari uguale alla popolazione generale trattata con placebo, mentre l'incidenza di eventi era aumentata nel braccio trattato con estrogeno e progestinico. A circa due anni dall'interruzione del WHI, poi, il rischio di cardiopatia ischemica, stroke e trombosi venosa era tornato uguale nelle due popolazioni (trattate e non) (7).

Se si consideravano le donne più giovani e quelle che avevano iniziato precocemente la terapia, non si documentava alcuno svantaggio nell'assumere trattamento ormonale, ma nemmeno alcun vantaggio. Diversi autori hanno sviluppato la "timing hypothesis". Tale teoria suggerisce che iniziare la terapia ormonale precocemente possa avere forse un qualche effetto cardioprotettivo, andando a ritardare l'avanzare dell'aterosclerosi, mentre aspettare qualche anno dopo l'inizio della menopausa possa persino essere pericoloso. Le evidenze scientifiche, attualmente, indicano che intraprendere la terapia ormonale all'inizio della menopausa e continuarla per non più di cinque anni non comporta alcun rischio dal punto di vista cardiovascolare.

In realtà, un buon assetto lipidico all'inizio del trattamento è risultato essere determinante per il rischio di eventi cardiovascolari, sia nelle donne trattate con terapia combinata che in quelle trattate con soli estrogeni. Ciò conferma il concetto che, in termini di rischio cardiovascolare, i fattori già noti e da tempo consolidati sono preponderanti rispetto alla terapia sostitutiva.

Per quanto riguarda la funzione cognitiva, la terapia sostitutiva non parrebbe garantire alcun particolare vantaggio (8).

Rimangono gli effetti positivi che la terapia ormonale comporta sui comuni sintomi della menopausa (vampate, attività sessuale ridotta, insonnia, ecc.) e sull'avanzare dell'osteoporosi, mentre nessun vantaggio si ha per gli altri sintomi (nervosismo, irritabilità e aumento ponderale) e per l'incidenza di depressione. Per quanto riguarda, in particolare, il beneficio della terapia ormonale sostitutiva sull'osteoporosi, è necessario considerare come la massa ossea cala rapidamente una volta interrotta la cura, uniformandosi a quella di donne che non hanno mai assunto ormoni. Peraltro il progressivo sviluppo di farmaci per l'osteoporosi, come i bisfosfonati e i nuovi modulatori del recettore per gli estrogeni, consente di mantenere una discreta massa ossea anche dopo la menopausa senza comportare un aumento dell'incidenza di neoplasie (9).

L'indicazione alla terapia ormonale sostitutiva andrebbe ridiscussa alla luce dei nuovi dati, perché, sebbene abbia ancora un ruolo nel migliorare i comuni sintomi neurovegetativi della menopausa, tuttavia non ha più senso per la prevenzione delle patologie croniche.

Considerando poi i rischi connessi allo sviluppo di neoplasie, la terapia andrebbe limitata a donne con importante sintomatologia vasomotoria e andrebbe assunta per poco tempo. Soprattutto non andrebbe mai iniziata a distanza di anni dall'inizio della menopausa.

Gli estrogeni con o senza il progestinico andrebbero prescritti alla minima dose efficace e per il periodo più breve possibile, considerando i fattori di rischio individuali di ciascuna donna. Gli studi in letteratura non sono ancora

concordi su come si debba interpretare "il periodo più breve possibile". Il rischio di cancro della mammella raddoppia dopo cinque anni di terapia sostitutiva rispetto alla popolazione non trattata. Ma in alcuni studi sono segnalati incrementi dell'incidenza di cancro anche dopo solo due anni di terapia. Sarebbe comunque meglio assumere altri farmaci per controllare i fattori di rischio per patologie croniche e, come sempre viene consigliato, mantenere uno stile di vita sano.

Bibliografia

1. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, F Clavel-Chapelon. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risk? J Clin Oncol 2009, 27: 5138-43.
2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, etb al. Post-menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007, 297: 1465-77.
3. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007, 16: 2548-56.
4. Chlebowski RT, Schwartz JL, Wakelee H, et al. Women's health initiative investigators. Oestrogens plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (WHI trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009, 374: 1243-51.
5. Chlebowski RT, Wactawiski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogens plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004, 350: 991-1004.
6. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 255-64.
7. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. WHI Investigators. Health risks and benefit 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008, 299: 1036-45.
8. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. WHI study of cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 1802-10.
9. Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Komm BS. The pairing of selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogen as new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. Endocrinology 2008, 149: 6084-91.

Take-home messages

Vincenzo Toscano
Roma

Aula 4
Terapia con radioiodio: quali rischi?

Danni d'organo

Annibale Versari
UOC Medicina Nucleare, Arcispedale S Maria Nuova, Reggio Emilia

La terapia con radioiodio viene impiegata da molti anni nella patologia tiroidea sia benigna (soprattutto ipertiroidismo) che maligna differenziata, con un range di dose molto ampio. Gli effetti collaterali deterministici, cioè attribuibili direttamente all'irradiazione, sono di solito correlati alla dose impiegata e quindi di solito di modesta entità per le basse dosi del trattamento dell'ipertiroidismo, ma possono essere più severi per le più alte dosi necessarie nel carcinoma differenziato per la terapia ablativa del residuo tiroideo post-chirurgico e ancor di più in presenza di metastasi o recidiva. Complicazioni acute severe sono comunque molto rare. Secondo il momento di insorgenza rispetto al trattamento, tali effetti possono essere precoci (entro 3-4 giorni), intermedi (entro 3 mesi) o tardivi (dopo i 3 mesi).

Data le differenze di dose somministrata e di situazione clinica, gli effetti collaterali del trattamento di patologia tiroidea benigna o maligna saranno descritti separatamente, sebbene alcuni di questi effetti possano essere comuni.

Radioiodio nelle malattie tiroidee benigne (gozzo iperfunzionante: trattamento dell'ipertiroidismo; gozzo: trattamento con intento riduttivo)
Effetti collaterali precoci

- Tumefazione al collo: in pazienti con gozzo voluminoso si può avere un transitorio ulteriore aumento di volume, con gonfiore della durata di circa 1 settimana, che può essere associato a fastidio e dispnea.
- Disturbi salivari: modesti fastidi a carico delle ghiandole salivari, con carattere solitamente transitorio.
- Peggioramento dell'ipertiroidismo: transitorio, soprattutto in pazienti non ben compensati prima del trattamento con radioiodio; raro lo sviluppo di crisi tireotossica.

Effetti collaterali intermedi e tardivi

- Ipotiroidismo: è il principale effetto collaterale del trattamento; va comunque tenuto presente che, in casi selezionati, può essere anche l'obiettivo del trattamento stesso. La frequenza è variabile, tende ad aumentare nel tempo ed è maggiore nel morbo di Graves rispetto al gozzo tossico; è raro nel nodulo unico iperfunzionante.
- Oftalmopatia: in pazienti con malattia di Graves, il trattamento con radioiodio aumenta il rischio di insorgenza o peggioramento dell'oftalmopatia; al fine di prevenire questo rischio, è indicata una profilassi steroidea in caso di oftalmopatia clinicamente attiva al momento della somministrazione del radioiodio.

Radioiodio nel trattamento del carcinoma tiroideo differenziato (ablazione del residuo tiroideo; trattamento delle metastasi e recidive)
Effetti collaterali precoci (60-70%)

- Gastrointestinali (30%): nausea, vomito, epigastralgia.
- Ghiandole salivari (30%): dolore, tumefazione, sapore sgradevole in bocca, bocca secca.
- Tiroidite attinica (10-20%): dolore e tumefazione, più frequente in presenza di grossi residui tiroidei.

Effetti Intermedi (70-80%)

- Scialoadenite (30%): soprattutto ad interessamento parotideo bilaterale, dose-dipendente.
- Transitoria perdita del gusto (20-30%).
- Alopecia (20%): episodi transitori, probabilmente non correlati all'irradiazione, ma allo squilibrio ormonale tiroideo.
- Depressione midollare (60%): lieve leucopenia dose-dipendente.
- Secchezza nasale (10%).
- Polmonite attinica (rara): in caso di diffusa metastatizzazione polmonare.
- Ipospermia transitoria (rara).

Effetti Tardivi

- Scialoadenite cronica (10-20%) e xerostomia (4%): più frequente in caso di trattamenti multipli.
- Congiuntivite cronica o recidivante (20%).
- Fibrosi polmonare attinica (rara).
- Menopausa precoce (rara).
- Ipospermia cronica o azoospermia: rara con dose cumulativa < 14 GBq.
- Depressione midollare permanente (rara).
- Insorgenza di 2° neoplasia (< 1%): leucemia e tumori solidi, più frequente con dose cumulativa > 20-30 GBq.

In conclusione, gli effetti collaterali più frequenti del trattamento con radioiodio ad alta dose (> 1850 MBq) sono legati alle ghiandole salivari. L'interessamento riguarda più spesso le parotidi, di solito bilateralmente, ed è dose-dipendente. La maggior sensibilità delle parotidi è legata alla grande quantità di cellule duttali che captano il radioiodio in alta concentrazione. Per questo, sono stati sperimentati metodi empirici e farmacologici vari per prevenire i danni da radiazione alle ghiandole salivari: il più semplice ed efficace appare l'assunzione orale ripetuta di succo di limone nelle prime 24 ore che, anche a piccole dosi, determina un rapido svuotamento delle ghiandole salivari con conseguente marcata riduzione della dose d'irradiazione.

L'abbondante assunzione di liquidi favorisce l'eliminazione del radioiodio, riducendo l'irradiazione globale aspecifica.

Una particolare attenzione nella definizione della dose va riservata ai pazienti pediatrici, che sono più vulnerabili agli effetti collaterali del trattamento, per la più lunga attesa di vita e la maggior dose assorbita a livello del midollo osseo e dei tessuti extra-tiroidei.

Bibliografia

- Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of “rational dose” iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986, 27: 1519-27.
- Alexander C, Bader JB, Schaefer A, et al. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998, 39: 1551-4.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008, 35: 1941-59.
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010, 37: 2218-28.

Rischio oncologico

Marco Chianelli, Gabriela Capriotti

UOC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma

Premessa

L'uso medico di radiazioni ionizzanti produce effetti biologici nei tessuti dei pazienti sottoposti a procedure diagnostiche o terapeutiche. L'effetto biologico prodotto, dovuto soprattutto a danni del DNA, viene mediato da specie reattive dell'ossigeno. Esistono meccanismi di difesa in grado di riparare l'effetto biologico che, pertanto, non sempre si traduce in danno clinico. Quando l'entità del danno supera le capacità riparative dell'organismo, possono svilupparsi danni clinicamente evidenti.

L'uso dello iodio-131 (^{131}I) per le patologie benigne tiroidee e per la terapia ablativa espone i pazienti a basse dosi di radiazioni. Le terapie per carcinoma tiroideo metastatico espongono i pazienti a elevate dosi cumulative. In relazione al rischio di sviluppare tumori, studi epidemiologici sui sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki hanno chiaramente dimostrato la comparsa di tumori indotti dalle radiazioni per esposizione a dosi elevate. Nel caso di esposizioni a basse dosi di radiazioni le attuali stime di rischio oncologico vengono estrapolate dall'incidenza osservata alle alte dosi, ma non sono mai state dimostrate con studi epidemiologici.

Analizzare l'insorgenza di tumori di in seguito all'esposizione a ^{131}I a scopo terapeutico è difficile per una serie di problemi:

1. bassa incidenza di tumori secondari;
2. presenza di terapie ulteriori (radiante esterna, chemioterapie, ecc) che aumentano l'incidenza di tumori secondari;
3. patologie associate a una maggiore insorgenza di tumori (noduli tiroidei).

Rischio oncologico per la terapia di patologie tiroidee benigne

Il Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group ha seguito 35.593 pazienti provenienti da 26 centri in relazione alla mortalità per cancro dopo terapia medico-nucleare. Dopo un follow-up medio di 8.2 anni non veniva riportato nessun aumento dell'incidenza di leucemia o altri tumori (1). Un'analisi dei dati dopo un'ulteriore follow-up di 22 anni ugualmente non evidenziava un aumento nella mortalità globale dovuta a tumori. Il prolungamento del follow-up dimostrava un lieve incremento di tumori tiroidei, più evidente nei pazienti trattati per gozzi nodulari (il numero di decessi fu comunque basso: 29 vs 2950 decessi per tutti i tipi di tumore), con un eccesso di 18 casi rispetto alla frequenza attesa nella popolazione (3). Dal momento che il rischio di tumori tiroidei è lievemente aumentato nei pazienti con gozzo nodulare, è verosimile che almeno alcuni di questi casi di tumori tiroidei siano correlati alla patologia di base. Inoltre, in un precedente report, lo stesso gruppo aveva segnalato un aumentato rischio di adenomi, ma non di tumori tiroidei nei pazienti di età al di sotto di 18 anni (4). Tuttavia, uno studio recente che ha seguito per 36 anni 98 pazienti (su 107) che sono stati trattati con radioiodio per m. di Graves prima dei 20 anni (6 di età < 6 anni, 11 di 6-11 anni, 45 di 11-15 aa e 45 di 16-19 aa), non ha riscontrato aumento di tumori tiroidei, di leucemia nè di gravidanze complicate da difetti neonatali o aborti, suggerendo che anche in questo gruppo di pazienti il trattamento con ^{131}I è sicuro ed efficace (5).

Rischio oncologico per la terapia dei tumori tiroidei

Il trattamento standard per i carcinomi prevede la terapia con radioiodio per l'ablazione dei residui post-chirurgici e per il trattamento delle metastasi locali e/o a distanza. Sono ormai numerosi gli studi che hanno affrontato questo argomento e, seppur difficile trarre delle conclusioni definitive, sembra che esista un lieve incremento di tumori secondari nei pazienti

trattati. Considerando che la maggior parte dei pazienti affetti da tumori tiroidei ha una lunga aspettativa di vita, è particolarmente importante capire il reale rischio di secondi tumori indotti dallo ^{131}I nei pazienti trattati. È stata, pertanto, effettuata una revisione sistematica della letteratura sull'argomento. Di 31 citazioni bibliografiche sono stati esaminati 7 studi sull'argomento (articoli originali o reviews) tra il 1991 e il 2011, valutando un totale di 82.784 pazienti. Tra questi, 5940 (7.2%) hanno sviluppato secondi tumori, senza differenza di genere. Il rischio era maggiore nei pazienti giovani e entro 5 anni dalla diagnosi.

Bibliografia

1. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. JAMA 1968, 205: 855.
2. Ron ER, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998, 280: 347.
1. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. J Clin Endocrinol Metab 1974, 38: 976.
3. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 4229.

La gestione del rischio clinico

Luca Giovanella

Medicina Nucleare e Centro Malattie Tiroidee, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (Svizzera)

La terapia con radioiodio necessita di una stretta collaborazione tra medico proponente e specialista in medicina nucleare, entrambi a norma di legge responsabili del trattamento, seppure con diverse attribuzioni di responsabilità. Il rischio di effetti non-stocastici e la probabilità di effetti stocastici sono correlati all'attività di iodio-131 somministrata. Conseguentemente, la somministrazione di iodio-131 dovrà essere prima **giustificata** (e quindi omessa nel caso in cui non sussista la giustificazione) e successivamente **ottimizzata,** ovvero contenuta nell'ambito del "minimo ragionevole" (ALARA *"as low as reasonably achievable"*) in relazione al contesto clinico.

Lo specialista in medicina nucleare deve pertanto:

1. verificare l'appropriatezza del trattamento suggerita dal proponente;
2. raccogliere l'anamnesi e rivedere le indagini diagnostiche (laboratorio, imaging, citologia), incluso il dosaggio sierico della ß-hCG effettuato non prima di 3-4 giorni dal trattamento in caso di donne in età fertile;
3. programmare la sospensione di trattamenti farmacologici in grado di comportare interferenze con l'accumulo e l'organificazione di radioiodio;
4. determinare l'attività da somministrare in relazione alla patologia, al profilo clinico del paziente ed al relativo rapporto costo/beneficio;
5. informare il/la paziente su vantaggi e rischi del trattamento e consegnare informazioni sulle norme di comportamento ai fini radioprotezionistici (anche in forma scritta) e raccogliere uno specifico consenso informato;
6. prescrivere adeguate norme comportamentali (i.e. idratazione) e, se del caso, adeguate terapie (i.e. diuretici, lassativi, FANS, steroidi) atte a limitare l'irradiazione di organi non-target e/o a trattare eventuali effetti collaterali del trattamento radiometabolico.

Take-home messages

Nadia Cremonini

U.O.C. di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Azienda USL di Bologna

Quando consideriamo un trattamento con ^{131}I dobbiamo stabilire se:

1) tale terapia ha una indicazione assoluta;
2) vi sono altre possibilità terapeutiche in base alla patologia;
3) ove il trattamento sia opzionale, valutarne attentamente il rapporto costo-beneficio, in base alla patologia del paziente, alla sua età e alle condizioni cliniche generali (comorbilità).

Le patologie che possiamo trattare con terapia radioiodiometabolica (T-RAI) sono: ipertiroidismo (morbo di Graves, adenoma tossico, gozzo multinodulare tossico); gozzo multinodulare eutiroideo; carcinomi differenziati della tiroide.

Ipertiroidismo

a - ***Morbo di Graves –*** La T-RAI, rispetto alla terapia chirurgica o alla terapia medica, va indicata nelle donne che desiderano una gravidanza a breve (da iniziare almeno 4-6 mesi dopo la terapia e in presenza di normofunzione tiroidea), nei pazienti (Pz) con comorbilità che aumentano in modo significativo il rischio chirurgico, nei Pz che rifiutano il trattamento chirurgico e che presentano effetti collaterali severi ai tireostatici, nei Pz che presentano recidiva di malattia. Per gli uomini, il concepimento deve essere posticipato a 3-4 mesi dal trattamento (al fine di permettere il turnover della produzione spermatica); se la donna allatta, la T-RAI deve essere effettuata almeno dopo 6 settimane dal termine dell'allattamento, per assicurare che la radioattività non si concentri a lungo nel tessuto mammario. La T-RAI deve essere preceduta da terapia con tionamidi (+/- beta bloccanti), in particolare in presenza di severo ipertiroidismo, in Pz anziani, in Pz con comorbilità quali patologie cardiovascolari, insufficienza renale, diabete mellito non compensato, patologie cerebrovascolari, patologie polmonari.

Morbo di Graves nei bambini – La terapia medica con metimazolo rappresenta il trattamento di scelta, e va protratta per 12-24 mesi. Nei bambini di età inferiore ai 5 anni la T-RAI è controindicata. Tra i 5 e i 10 anni, in caso di reazione allergica o di effetti collaterali importanti alla terapia medica, o di mancata remissione dopo adeguato periodo di terapia medica, va considerato il trattamento definitivo, chirurgico o radiometabolico; si può considerare la T-RAI se l'attività necessaria per il trattamento è < 10 mCi (valutata in base a volume tiroideo e captazione, e comunque con dose < 150 µCi/g di tessuto tiroideo, al fine di evitare il rischio di successivo tumore tiroideo), da somministrare in singola dose per ottenere l'ipotiroidismo.

b - **Gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico –** La T-RAI va considerata in particolare nei Pz anziani, Pz con severe comorbilità, Pz con precedenti interventi chirurgici nella regione del collo, gozzo di piccole dimensioni, in assenza di sintomi da compressione dell'asse esofago-tracheale, captazione di RAI sufficiente per la terapia, dopo avere escluso la presenza di patologia tumorale tiroidea.

Gozzo multinodulare eutiroideo

Una parte dei Pz con gozzo polinodulare eutiroideo presenta progressivo incremento volumetrico, e anche se viene esclusa una patologia neoplastica, la necessità di un trattamento deriva da sintomatologia di tipo compressivo delle strutture adiacenti o da motivi estetici. I trattamenti cui sottoporre il paziente sono la terapia chirurgica (specie nei casi con severi sintomi compressivi) e la T-RAI. Quest'ultimo approccio terapeutico va raccomandato quando il rischio operatorio è elevato (Pz anziani, presenza di severe comorbilità), o in Pz che rifiutano la chirurgia. Il pre-trattamento con TSH ricombinante (0.03-0.45 mg) permette di somministrare attività minori di ^{131}I, inducendo una maggiore captazione del radioalogeno, e di ottenere una più significativa riduzione volumetrica del gozzo (35-48%). È recentissima la pubblicazione di uno studio multicentrico randomizzato di pre-trattamento con rhTSH a rilascio modificato (0.03 mg): in questi Pz è stata osservata una riduzione volumetrica del gozzo del 32.9 ± 20.7% *vs* 23.1 ± 8.8 % con placebo. Dopo il trattamento, il paziente va monitorato per il rischio sia di accentuazione transitoria della sintomatologia da compressione (in particolare insufficienza respiratoria), sia di transitorio ipertiroidismo; rara l'insorgenza di fibrillazione atriale.

Carcinomi differenziati della tiroide (DTC)

In base all'evidenza che la radioablazione post-tiroidectomia riduce in modo significato la recidiva nei DTC ad elevato rischio, mentre per le neoplasie a basso rischio non disponiamo di studi randomizzati e prospettici che supportino in modo definitivo un impatto positivo della terapia sulla prognosi, le più recenti linee guida suggeriscono un atteggiamento selettivo in merito al trattamento, fondato a) sulla stratificazione del rischio, b) sul principio di limitare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Le Linee Guida ATA (2009) raccomandano la terapia ablativa per tutti i Pz con DTC con metastasi a distanza note, DTC ampiamente invasivi a prescindere dalle dimensioni della lesione primitiva, DTC > 4 cm, anche in assenza di altri fattori di rischio; la raccomandazione viene data in modo selettivo per i DTC intratiroidei di 1-4 cm, in presenza di N1, o di altri fattori di rischio, qualora la combinazione di età, dimensioni del tumore, N, istotipo, invasione vascolare, facciano rientrare il paziente nella fascia di rischio intermedio o elevato di recidiva o di decesso. La T-RAI non viene raccomandata per i pazienti con tumore < 1 cm, intratiroideo, anche se multifocale, senza altri elementi di rischio.

La Consensus ETA (2006) dà indicazione assoluta alla T-RAI in presenza di M1, di resezione incompleta del DTC o di resezione completa ma neoplasia con alto rischio di recidiva (T3 o T4, o N1); non indica il trattamento nei Pz a rischio molto basso (resezione completa, istologia favorevole, DTC monofocale ≤ 1 cm, N0, M0, intratiroideo), e non raggiunge un consenso unanime per i Pz che non rientrano in queste due categorie. Le Linee Guida EANM (2008) raccomandano il trattamento ablativo in tutti i Pz con DTC > 1 cm, indicando come unica eccezione le forme unifocali ≤ 1 cm, senza evidenza di N1 o M1, di invasione della capsula tiroidea, di esposizione a radiazioni, istologia aggressiva (cellule alte, cellule colonnari, sclerosante diffusa). Per questo ultimo gruppo di Pz vanno considerati altri fattori, quali familiarità per DTC, presenza di mutazioni molecolari nella neoplasia (i.e. *BRAF*). La T-RAI va ripetuta nei DTC con N1 o M1 iodocaptanti, ma dobbiamo sempre considerare che se lo ^{131}I induce la guarigione in una elevata percentuale di Pz con N1 o M1 polmonari e tessuti molli, è rara la guarigione in presenza di M1 ossee e cerebrali, quindi dobbiamo ricorrere anche ad altri trattamenti. Nei bambini è fondamentale personalizzare l'attività da somministrare, in quanto 1) è maggiore la dose assorbita da midollo osseo e tessuti extratiroidei, 2) è maggiore la cross-radiazione a livello degli organi; la dose assorbita dal sangue non deve eccedere i 2 Gy al fine di evitare mielotossicità. È fondamentale infine spiegare sempre al paziente (o ai genitori in caso di minori) le finalità del trattamento radiometabolico, i possibili effetti collaterali, le temporanee modificazioni dello stile di vita da adottare, vantaggi e svantaggi rispetto ad altre terapie, affinché la scelta terapeutica sia condivisa.

Bibliografia

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. Thyroid 2011, 21: 593-646.
- Graf H, Fast S. Pacini F, et al. Modified-release recombinant human TSH (MRrhTSH) augments the effect of 131I therapy in benign multinodular goiter: results from a multicenter international, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 1368-76.
- Cooper DS, Doherty G, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 19: 1-48.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006, 154: 787-803.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008, 35: 1941-59.

Aula 6

"Danni collaterali": complicanze endocrine nei cancer survivors

La sindrome metabolica nei cancer survivors

Vincenzo Novizio

U.O. Endocrinologia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

Una sempre più tempestiva diagnosi e l'introduzione di nuove terapie più efficaci sono alla base del continuo miglioramento, anno per anno, della prognosi e quindi della sopravvivenza per tumore. Se a tutto ciò si aggiunge il progressivo invecchiamento della popolazione, con la conseguente crescita del numero di nuovi casi di tumore, ben si comprende il forte aumento del numero di persone che si sono ammalate di tumore in passato, sia esso recente o lontano, e sono sopravvissute. L'American Cancer Society stima che più di 10 milioni di americani sono sopravvissuti al cancro. In Italia se ne stimano oltre 2 milioni.

Tali progressi hanno permesso il costituirsi di una popolazione di individui che, accanto a sequele psico-cognitive e sociali, presentano diverse complicanze, tra cui quelle endocrino-metaboliche, conseguenti alle stesse terapie che hanno consentito loro di riprendersi la loro vita.

Un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce che gli individui sopravvissuti al cancro sono particolarmente a rischio di sviluppare sindrome metabolica, rispetto alla popolazione generale, quale conseguenza anche della loro terapia onche di quello prostatico prevede per lo più l'uso di farmaci endocrini capaci di aggravare alcune delle caratteristiche della sindrome metabolica: la terapia androgeno-soppressiva

nei maschi con carcinoma prostatico si associa a dislipidemia, incremento del rischio cardiovascolare e insulino-resistenza; la terapia anti-estrogenica nelle donne con carcinoma mammario può influenzare il profilo lipidico, il rischio cardiovascolare e promuovere la steatosi epatica. Conseguenze simili sono state osservate in maschi sottoposti a chemioterapia per carcinoma testicolare.

Inoltre, le più recenti classi di farmaci anti-neoplastici comprendono composti aventi effetti su vie di segnale intracellulare, potenzialmente di vasta portata; alcuni di questi farmaci, compresi gli inibitori delle protein-chinasi, gli inibitori dell'angiogenesi e gli inibitori di mTOR (acronimo di mammalian target of rapamycin), vanno ad inibire non solo la proliferazione cellulare ma anche la crescita, la motilità e la sopravivenza delle cellule, con profondi effetti sul metabolismo e quindi sullo sviluppo di sindrome metabolica. Sindrome metabolica che non solo comporta un maggior rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, ma anche una più elevata incidenza di diabete mellito tipo 2, di steatoepatite non alcolica (causa crescente di trapianto di fegato, anche nei bambini) e di nuovi tipi di cancro o di recidiva di quello preesistente.

Da tutto ciò deriva che nel follow-up di questi pazienti, accanto al costante monitoraggio della patologia di base, vi debba essere un altrettanto costante monitoraggio del profilo metabolico (lipidico e glucidico), della funzionalità epatica e del peso corporeo, al fine di poter instaurare un intervento precoce.

Bibliografia

1. Redig AJ, Munsi HG. Metabolic sindrome after hormone-modifying therapy: risks associated with antineoplastic therapy. Oncology 2010, 24: 893-944.
2. Oberfield SE, Sklar CA. Endocrine sequelae in survivors of childhood cancer. Adolesc Med 2002, 13: 161-9.
3. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. Target Oncol 2011, 6: 125-9.
4. Van Poppel H, Tombal B. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. Cancer Manag Res 2011, 3: 49-55.
5. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2010, 17: R305-15.

Osso

Alessandro Scoppola

U.O.C. di Oncologia e Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Dermopatico Immacolata, IRCCS, Roma

I pazienti affetti da tumore sono a maggior rischio di osteoporosi e di fratture patologiche, non solo per effetto della malattia o dell'età, ma anche per effetto della molteplicità dei trattamenti anti-neoplastici. La perdita della densità minerale ossea (BMD) è generalmente più rapida e severa rispetto alle pazienti in post-menopausa o ai soggetti di sesso maschile affetti da osteoporosi e comparati per età. I pazienti affetti da cancro in chemioterapia e/o in terapia ormonale possono perdere annualmente anche il 4-5% nel carcinoma della prostata e fino al 7% nel cancro della mammella in trattamento con gli Inibitori dell'Aromatasi (AIs). Purtroppo, nonostante la portata epidemiologica del problema, l'osteoporosi viene spesso sottovalutata nei pazienti oncologici e questa negligenza ha delle ricadute non trascurabili in termini di qualità della vita e di sopravvivenza globale.

Osteoporosi associata a trattamenti anti-neoplastici ormonali

I trattamenti anti-neoplastici ormonali sono rivolti alla cura delle neoplasie ormono-sensibili: il carcinoma mammario esprimente recettori estrogenici nella donna e il carcinoma della prostata nell'uomo. Il meccanismo eziopatogenetico sembra essere mediato dal deficit di estrogeni, che si associa ad un incremento dell'espressione dei markers di riassorbimento osseo RANKL-mediato. Modelli murini hanno dimostrato che la perdita ossea secondaria alla somministrazione di AIs interessa soprattutto l'osso corticale. Tale effetto è stato evidenziato con tutti i membri di questa classe di farmaci. Nello studio ATAC (Arimidex Tamoxifene Alone or in Combination) nelle pazienti sottoposte a due anni di trattamento con Anastrozolo è stata osservata una perdita della BMD pari al 4.0% a livello del rachide lombare ed un rischio relativo per fratture pari a 1.5. Risultati simili sono stati riportati in due studi rivolti alla valutazione dell'efficacia adiuvante del Letrozolo. In particolare, nello studio MA-17 si è osservato un decremento della BMD a livello del rachide lombare, pari al 5.4%, dopo due anni di trattamento esteso con Letrozolo, successivi a 5 anni di Tamoxifene. Nello studio Breast International Group 1-98 (BIG 1-98) l'incidenza di fratture nelle pazienti sottoposte a 2 anni di trattamento adiuvante con Letrozolo era di 5.8% vs 4.1% in seguito a 2 anni di trattamento con Tamoxifene (OR = 1.44; $p < .001$). Per quanto concerne l'Exemestane, l'Intergroup Exemestane Study (IES) ha rilevato, dopo un follow-up mediano di 30 mesi, che pazienti pretrattate con Tamoxifene sottoposte a trattamento con AIs, rispetto a quelle che proseguivano il trattamento con solo Tamoxifene, presentavano una maggiore incidenza di osteoporosi (7.4% vs 5.7%); mentre a livello lombare si è osservato un decremento della BMD pari al 3.6%. Tuttavia, l'incidenza di fratture ossee registrate nello studio IES è risultata solo lievemente maggiore nelle pazienti sottoposte a trattamento con AIs rispetto a quelle sottoposte al solo trattamento con Tamoxifene (3.1% vs 2.7%). A tal proposito è stato ipotizzato che la parziale attività androgenica del principale metabolita dell'Exemestane, il 17-OH-Exemestane, potrebbe mitigare l'effetto porotico del farmaco.

Similmente, i pazienti affetti da carcinoma prostatico sottoposti per un anno a privazione androgenica sviluppano a livello lombare una perdita di BMD (4.6% per anno) molto più progressiva rispetto a quella che si realizza nella classica osteoporosi post-menopausale (2.0% per anno). L'orchiectomia in pazienti affetti da neoplasia prostatica ha documentato invece, una riduzione della BMD del 15% dopo un anno. La comparsa dei segni e sintomi correlati alla tossicità del trattamento anti-neoplastico sull'osso, sebbene possa rappresentare un'importante limitazione nella qualità della vita di questi pazienti, è stata positivamente correlata all'efficacia del trattamento stesso. Quindi il suo studio, per entrambi i motivi, rappresenta un momento essenziale e imprescindibile nei pazienti in corso di terapia anti-neoplastica.

Osteoporosi associata ai trattamenti anti-neoplastici chemioterapici

Tra i chemioterapici più impiegati in clinica con effetto pro-riassorbimento diretto vanno ricordati la Ciclofosfamide, l'Ifosfamide, il Metotrexate e gli Agenti Alchilanti in generale. La chemioterapia può indurre osteoporosi anche indirettamente, dal momento che determina molto spesso menopausa iatrogena. L'incidenza di insufficienza ovarica in pazienti affette da carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia varia dal 20% al 90%, a seconda dell'età e del tipo di trattamento. Il trattamento con i derivati del platino (Cisplatino e Carboplatino) può indurre ipocalcemia nel 6-31% dei casi. Tale effetto è mediato dal metabolismo del magnesio e della vitamina D, attraverso una riduzione della secrezione di paratormone. Infine, non va dimenticato che l'uso ripetuto di glucocorticoidi, in particolare nelle leucemie acute o nei linfomi, nelle terapie di supporto e talvolta nelle premedicazioni alle chemioterapie, aggrava la progressione verso l'osteoporosi.

Diagnosi e terapia

Nei pazienti oncologici spesso l'osteoporosi non viene diagnosticata finché non si palesa

con una frattura patologica. Il primo sintomo soggettivo è il dolore, dovuto alla frattura, che si verifica anche per traumi piccoli o in assenza di un trauma anamnesticamente riferito (frattura patologica). Spesso, il dolore, come frequentemente capita nei pazienti neoplastici, viene attribuito alla malattia di base e quindi può sfuggire come primo segno diretto e specifico di una grave complicanza correlata all'alterazione del metabolismo osseo. Le linee guida sul trattamento delle alterazioni minerali dell'osso nel paziente in trattamento anti-neoplastico ricalcano in parte, sebbene con tempistiche diverse, quelle indicate per la popolazione generale e confermano l'importanza dell'adeguato apporto di vitamina D, di calcio, della sospensione del fumo e della regolare attività fisica. Secondo la NCCN Task Force Report è raccomandata la valutazione con tecnica DEXA prima dell'inizio della chemio o ormono-terapia e ogni due anni a seguire.

Il trattamento di elezione è rappresentato dai Bisfosfonati, che andrà iniziato:

- nelle donne in post-menopausa se è presente un valore di T-score < -2.5 alla DEXA, secondo le raccomandazioni dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), e < - 2 in presenza di un peggioramento dell'osteopatia maggiore del 4% per anno, secondo quelle dell'United Kingdom Expert Group (UKEG);
- nelle donne in pre-menopausa che ricevono un trattamento ormonale anti-estrogenico, per un T-score < - 1;
- negli uomini, per i pazienti di età superiore a 50 anni che ricevono trattamenti ormonali soppressivi;
- in caso di presenza di metastasi scheletriche e/o associate a dolore osseo, la terapia (con Denosumab s.c. o Pamidronato e.v. o Acido Zoledronico e.v.) andrà iniziata indipendentemente dal valore della misurazione della BMD (Linee Guida dell'ASCO 2011).

Bibliografia

1. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010, 28: 3784-96.
2. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer Treat Rev 2008, 34 Suppl 1: S3-18.
3. Van Poznak CH, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011, 29: 1221-7.
4. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor associated bone loss. Ann Oncol 2008, 19: 1407-16.
5. VanderWalde A, Hurria A. Aging and osteoporosis in breast and prostate cancer. CA Cancer J Clin 2011, 61: 139–56.

Tiroide

Massimo Torlontano

U.O. di Endocrinologia, I.R.C.C.S. "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo (FG)

I danni a livello tiroideo sono tra i più frequenti effetti collaterali endocrini nei pazienti trattati per neoplasie in età infantile. Tra questi, il più comune è l'ipotiroidismo primitivo, conseguente ai trattamenti radioterapici del capo e del collo/mediastino, soprattutto per linfoma di Hodgkin, tumori cerebrali, o dopo total body irradiation pre-trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La chemioterapia da sola non sembra in grado di determinare danni a livello tiroideo. I dati raccolti nel corso del Childhood Cancer Survivor Study su giovani adulti trattati per linfoma di Hodgkin hanno dimostrato un'incidenza cumulativa di ipotiroidismo del 28%, che saliva al 50% dopo 20 anni in quelli sottoposti ad una dose > 45 Gy. Nello stesso studio, l'incidenza cumulativa di ipotiroidismo nei pazienti trattati per leucemia linfoblastica acuta era molto inferiore (1.6%), ma comunque nettamente superiore rispetto alla coorte di fratelli sani. L'incidenza di ipertiroidismo nello stesso gruppo di trattati per linfoma di Hodgkin era 8 volte superiore rispetto ai fratelli sani. È stata inoltre descritta un'aumentata incidenza di tireopatie autoimmuni in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, probabilmente dovuta a trasferimento di cloni anormali di cellule T o B dal donatore. Infine, è noto che i trattamenti radianti loco-regionali possono aumentare l'incidenza di neoplasie benigne o maligne della tiroide; i pazienti più a rischio sono i bambini trattati ad un'età inferiore ai 10 anni con dosi di 20-29 Gy. In genere si tratta di carcinomi differenziati non aggressivi, che si presentano dopo un periodo di latenza di circa 20 anni. È dunque consigliabile eseguire in tutti questi pazienti uno screening annuale della funzionalità tiroidea, unitamente ad un controllo ecografico in quelli sottoposti a terapia radiante.

Negli ultimi 5-6 anni, a seguito dei trial sperimentali di fase II/III con inibitori delle tirosin-chinasi, sono state segnalate tra gli eventi avversi anche possibili alterazioni a livello tiroideo. La maggior parte degli studi disponibili riguarda l'utilizzo di imatinib, sunitinib, sorafenib e motesanib, che hanno evidenziato sia l'aumento del fabbisogno di L-tiroxina nei tiroidectomizzati che l'insorgenza di ipotiroidismo) ed effetti indiretti (ridotto assorbimento intestinale, aumentato metabolismo epatico, aumentata clearance degli ormoni tiroidei, inibizione della deiodinazione di T_4 in T_3, inibizione del feed-back negativo degli ormoni tiroidei a livello ipotalamo-ipofisario). Un recente studio effettuato su pazienti trattati con motesanib ha evidenziato un peggioramento dell'ipotiroidismo post-chirurgico nel 60-70% dei pazienti, con incremento medio del 30% della dose di L-tiroxina. Un recente studio analogo riguardante pazienti trattati con vandetanib dimostrava risultati simili. Il sunitinib sembrerebbe causare più frequentemente ipotiroidismo in pazienti con tiroide intatta: diversi studi prospettici hanno dimostrato che l'innalzamento dei livelli di TSH in corso di terapia è reversibile ed il rientro nel range di normalità avviene generalmente poche settimane dopo la sospensione del trattamento. Un altro studio prospettico recente, riguardante pazienti trattati con sorafenib per carcinoma non midollare della tiroide, dimostrava un incremento dei livelli sierici di TSH, una contemporanea riduzione di fT_3 e fT_4 ed in particolare una riduzione del rapporto T_3/T_4 e T_3/rT_3, suggerendo come meccanismo un incremento dell'attività deiodinasica di tipo 3. Dall'insieme di questi dati emerge la necessità che tutti i pazienti con tiroide intatta candidati a terapia con inibitori delle tirosin-chinasi eseguano uno studio basale di funzionalità tiroidea, da monitorare successivamente nel corso del trattamento ad intervalli regolari. Analogamente, nei pazienti tiroidectomizzati andrà regolarmente monitorata la terapia sostitutivo-soppressiva (se affetti da carcinoma tiroideo differenziato) o semplicemente sostitutiva (se operati per carcinoma midollare o patologia tiroidea benigna), mediante il dosaggio del TSH.

Bibliografia

- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer 2010, 17: R141-59.
- Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. Endocr Relat Cancer 2010, 17: R233-44.
- Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 3758-62.
- Hershman JM, Liwanpo L. How does sunitinib cause hypothyroidism? Thyroid 2010, 20: 243-4.

Take-home messages

Ettore Seregni
Milano

Aula 5
Come combinare costi e buona pratica in Endocrinologia
(con Organizzazioni dei Pazienti) (prosegue in aula 7 dalle 18.30)

Progetti per le Associazioni dei Pazienti

Dominique Van Doorne
Roma

I tagli alla sanità per far quadrare i bilanci delle Regioni hanno forti ripercussioni nel campo dell'endocrinologia.

Quali sono i criteri sui quali si basano gli amministratori per le decisioni sui tagli? In tutte le Regioni si usano gli stessi criteri? Una corretta analisi dei costi dovrebbe essere il punto di partenza per tagli efficaci e non indiscriminati. Daniela Agrimi e Michele Zini hanno accettato l'arduo compito di valutare fino a che punto le amministrazioni regionali sono in grado di dirci come si spendono i soldi nel campo dell'endocrinologia, nella speranza che questo lavoro sia la base che porti ad una collaborazione tra amministratori, medici e pazienti per individuare gli strumenti di valutazione necessari ad una corretta distribuzione delle risorse.

Come evitare gli sprechi ai quali assistiamo spesso impotenti? Quale ruolo possono avere il MMG e lo specialista sul territorio per migliorare l'appropriatezza diagnostica con i mezzi di oggi? I tagli attuali portano veramente ad un risparmio oppure ad un ulteriore spreco delle risorse? Crediamo che una formazione qualificata e mirata degli operatori possa portare ad un miglior uso delle risorse come, per esempio, succederà quando gli endocrinologi sul territorio potranno eseguire direttamente le ecografie tiroidee. L'acquisto degli ecografi comporterà una spesa iniziale ma porterà negli anni ad un risparmio grazie alla riduzione delle richieste inappropriate di ecografie negli ospedali.

Quale impatto hanno e avranno in futuro le reti oncologiche regionali sulla qualità dei percorsi diagnostici-terapeutici e quanto incideranno sulla spesa sanitaria? Anna Maria Biancifiori ci porterà l'esempio dell'Umbria e ci parlerà del possibile ruolo delle associazioni dei pazienti nella rete oncologica. L'impatto sulla nostra salute di numerosi interferenti endocrini e la necessità di istituire un registro dei tumori nazionali sono gli argomenti della seconda parte della sessione. In un mondo in continua evoluzione e con migliaia di innovazioni tecnologiche all'anno è impensabile non dotarsi di efficaci misure di sorveglianza sanitaria che permettano di valutarne l'impatto sulla salute dell'uomo, ed in particolare sulla frequenza ed incidenza dei tumori endocrini. La collaborazione tra le società scientifiche e le associazioni dei pazienti potrebbe dare una spinta all'approvazione della legge a favore della creazione dei registri di tumori in Italia.

Infine parleremo del dialogo tra MMG ed endocrinologo e della mancanza del passaggio delle informazioni che riguardano il paziente tra gli operatori sanitari. Informazioni essenziali che hanno un impatto sulla qualità dell'assistenza, in particolare quando si tratta di malattie rare e complesse. Il confronto tra i rappresentanti delle associazioni dei pazienti, dei MMG e degli endocrinologi servirà ad individuare gli strumenti per la crescita di una cultura degli scambi di informazioni tra operatori sanitari e non veicolate dal paziente come spesso avviene oggi.

Situazione dei costi per l'endocrinologia in italia

Michele Zini[1], Daniela Agrimi[2]
[1] *Unità Operativa di Endocrinologia – Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*
[2] *Ambulatorio di Endocrinologia, Distretto Socio Sanitario di Mesagne - AUSL N. 1 di Brindisi*

Una'analisi sistematica dei costi delle attività cliniche di specialistica endocrinologica non è di fatto possibile a causa della dispersione dei dati, della loro scarsità, della frammentazione dei punti di erogazione delle prestazioni, oltre che per la generale difficoltà di computo dei costi in sanità. Tuttavia, ragionando su ciò che è disponibile, è possibile ricavare alcune considerazioni, la cui validità è variabile da una realtà locale all'altra, e che non possono pretendere di esaurire il problema.

Esiste un problema generale di **appropriatezza** nell'erogazione delle prestazioni. Più spesso si tratta di inappropriatezza *in eccesso:* vengono richiesti ed effettuati esami di utilità non validata, o vengono richiesti troppi esami rispetto a quelli effettivamente necessari, o vengono richiesti esami con eccessiva frequenza. La inappropriatezza in eccesso può riguardare anche la prescrizione di farmaci, scegliendo farmaci di efficacia non documentata o impiegando farmaci quando non necessari. A volte si realizza un'inappropriatezza *in difetto*, con mancato ricorso a prestazioni diagnostiche o interventi terapeutici quando invece questi sarebbero indicati.

Il miglioramento dell'appropriatezza non può essere raggiunto solo con la riduzione amministrativa degli eccessi prescrittivi. In questo modo si può forse raggiungere, e comunque solo parzialmente, un risparmio economico. Il miglioramento dell'appropriatezza delle prestazioni cliniche si raggiunge identificando alcune linee-guida di riferimento, analizzandone il contenuto, adattando le raccomandazioni alle realtà locali (ambulatoriali, ospedaliere, regionali) senza snaturarle, e diffondendole fra coloro chiamati ad applicarle. È opportuna la definizione di **percorsi assistenziali (diagnostico-terapeutici)** locali, con il coinvolgimento attivo di tutti colori ai quali questi sono destinati. Il processo si compie con l'identificazione di indicatori utili alla valutazione dell'impatto del percorso assistenziale (audit clinico).

Il miglioramento dell'appropriatezza ha variabile impatto sugli indicatori economici: in generale, migliorando l'inappropriatezza in eccesso i costi si riducono; migliorando l'inappropriatezza in difetto i costi aumentano. In ogni caso, i percorsi assistenziali ben strutturati e ben adattati alle realtà locali hanno effetti positivi sull'erogazione della assistenza, e quasi sempre comportano riduzione dei costi.

Pertanto, l'obbiettivo primo dei clinici è il conseguimento dell'appropriatezza clinica, e non la riduzione dei costi. Si terrà certo conto anche dei costi indotti da ogni provvedimento diagnostico, terapeutico, riabilitativo e di follow-up, ma di per sé i costi in sanità non possono essere il problema al quale subordinare le scelte cliniche.

Riporto un esempio concretamente realiz-

zato nel quale, con la correzione di una inappropriatezza in eccesso (eccesso di consulenze specialistiche endocrinologiche) si è ottenuto un miglioramento dei tempi di attesa. Ciò attraverso la definizione di criteri di accesso condivisi con gli specialisti endocrinologi e i medici di medicina generale operanti nel territorio interessato (provincia di Reggio Emilia).

Background. I tempi di attesa per la consulenze endocrinologiche in Provincia di Reggio Emilia sono storicamente stati eccessivamente protratti, oscillando tra i 3 e i 4 mesi. I provvedimenti finora messi in atto per risolvere il problema (aumento dell'offerta di prestazioni, suddivisione delle liste di prenotazione in prima visita-controlli) non hanno mai consentito un significativo accorciamento dei tempi di attesa.

Obiettivi. Considerato che una percentuale rilevante di consulenze endocrinologiche veniva richiesta per patologie tiroidee di scarsa rilevanza clinica, l'obbiettivo è stato di identificare i criteri di appropriatezza secondo i quali i Medici di Medicina Generale (MMG) e gli stessi Specialisti Endocrinologi potevano richiedere le consulenze endocrinologiche (prime visite o controlli). Obbiettivo: riduzione dei i tempi di attesa.

Metodi. È stato costituito un gruppo di lavoro composto da Specialisti Endocrinologi ospedalieri, Specialisti Endocrinologi territoriali, MMG (uno per ogni distretto della Provincia), rappresentanti delle Direzioni Sanitarie di Azienda Ospedaliera e AUSL. È stato redatto un protocollo contenente i criteri di appropriatezza per la richiesta di consulenza endocrinologica, limitatamente alla patologia tiroidea (che assorbe il 90% circa delle consulenze endocrinologiche). Il documento era completato da allegati riguardanti l'ecografia tiroidea e gli esami di laboratorio in patologia tiroidea. Il documento è stato presentato e consegnato in copia cartacea a tutti i MMG e agli Specialisti Endocrinologi della Provincia di Reggio Emilia durante incontri inclusi nel Piano Aziendale della Formazione. Contestualmente, è stato aumentato il numero delle visite endocrinologiche erogate.

Risultati. *Indicatori di processo*: non sono stati rilevati indicatori di processo (aderenza dei medici ai criteri di appropriatezza), peraltro non previsti per la difficoltà di organizzare un rilevamento sistematico. *Indicatore di esito: dopo* 1 anno dalla diffusione del Protocollo sulla Appropriatezza in Patologia Tiroidea, i tempi di attesa si sono ridotti da circa 3 mesi agli attuali 20 giorni.

Conclusioni. 1) L'abbattimento dei tempi di attesa non è possibile con il solo aumento dell'offerta di prestazioni. 2) La chiave per il controllo dei tempi di attesa risiede nella definizione dei criteri di appropriatezza per l'erogazione di ogni specifica prestazione. 3) I criteri di appropriatezza devono essere stabiliti con la partecipazione attiva di rappresentanti di tutti coloro che sono poi chiamati a metterli in pratica. 4) Il risultato ottimale si ottiene attivando contemporaneamente aumento dell'offerta e miglioramento dell'appropriatezza. 5) Sarà necessario mantenere attiva l'attenzione sulla Appropriatezza in Patologia Tiroidea, perché in caso contrario gli ottimi risultati ottenuti rischiano di essere persi (subentro di personale nuovo, definizione di altre priorità, perdita di interesse).

L'appropriatezza diagnostica può far risparmiare? Il punto di vista del MMG

Luigi Canciani
Udine

Contributo non pervenuto

Il punto di vista dell'endocrinologo sul territorio

Francesco Romanelli
Roma

Contributo non pervenuto

Ruolo della rete oncologica: esempio dell'Umbria

AnnaMaria Biancifiori
Perugia

Contributo non pervenuto

Registro dei tumori: a che punto siamo?

Susanna Busco
Latina

Contributo non pervenuto

Interferenti endocrini: cosa si sa?

Ernesto Burgio
Palermo

Contributo non pervenuto

Interferenti endocrini: cosa possono fare le associazioni dei pazienti?

Roberto Romizi
Arezzo

Contributo non pervenuto

La qualità delle prestazioni sanitarie: importanza del dialogo tra MMG e endocrinologo

Domande da:
ANIPI (Vittorino Berti, PD)
AIPaD (Antonella Campo Dall'Orto, MI)
AFADOC (Cinzia Sacchetti, VI)
ATTA (Elio Bonfanti, PA, e Cristina Perina, UD)

Rispondono:
il MMG (Luigi Canciani, UD)
l'Endocrinologo (Roberto Castello, VR, e Enrico Papini, Albano Laziale)

Meet the expert
h. 18.30-19.30

Aula 1
Clinical management of thyroid nodules

Carlo Cappelli (BS), Anna Crescenzi (Albano Laziale), Jung Wan Baek (S. Korea)

Contributo non pervenuto

Aula 2
Ipertensione endocrina: quali farmaci

Anna Pia, Mauro Maccario°
SCDU Medicina Interna I ad Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi, Orbassano (TO)
°SCDU di Endocrinologia, AOU San Giovanni Battista, Torino

La frequenza dell'ipertensione endocrina è variabile nelle diverse casistiche, con percentuali che oscillano dal 2-5% in presenza di ipertensione lieve-moderata sino al 10-20% in caso di ipertensione severa. L'entità del problema è rilevante, specie se si considera che questa forma di ipertensione si associa ad una morbilità e mortalità cardiovascolare superiore a quella dei pazienti con ipertensione essenziale, a parità di sesso, età e livelli pressori. Tuttavia, a differenza dell'ipertensione essenziale, l'ipertensione a genesi endocrina, se diagnosticata precocemente e con accuratezza, è potenzialmente guaribile o trattabile con farmaci "mirati". È compito dell'endocrinologo saper indicare, nei diversi contesti clinici, il trattamento più idoneo (terapia chirurgica *versus* terapia medica) e saper scegliere, sulla base della fisiopatologia, i farmaci più efficaci e meglio tollerati.

Tra le diverse cause di ipertensione endocrina sicuramente l'**iperaldosteronismo primitivo** è la più frequente, con prevalenza > 10% nei pazienti con ipertensione resistente. L'obiettivo del trattamento non è solo quello di normalizzare i livelli pressori (< 140/90 mmHg), ma anche quello di inibire gli effetti pro-infiammatori e pro-fibrotici dell'aldosterone, che contribuiscono al danno vascolare e all'aumentata incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari. Il trattamento, per essere efficace, non può prescindere da un corretto inquadramento diagnostico. L'iperaldosteronismo primitivo, infatti, comprende un ampio spettro di condizioni cliniche che vanno dall'adenoma surrenalico secernente aldosterone all'iperplasia surrenalica bilaterale, con molti fenotipi intermedi. Nel caso di un adenoma secernente aldosterone, l'opzione terapeutica di prima scelta è la surrenectomia, mentre la terapia medica con anti-aldosteronici è consigliata nei casi in cui l'intervento è rischioso o viene rifiutato. Dopo la surrenectomia, circa il 50% dei pazienti (range 30-70%) ottiene la normalizzazione dei livelli tensivi; la persistenza di ipertensione generalmente si associa ad età più avanzata, familiarità per ipertensione e lunga durata di malattia. La terapia medica rappresenta invece il trattamento di scelta nel caso di iperplasia surrenalica bilaterale o nel caso di iperaldosteronismo sensibile ai glicocorticoidi. La surrenectomia monolaterale può essere presa in considerazione anche in casi selezionati di iperplasia surrenalica bilaterale che presentino scarsa risposta al trattamento medico e/o importanti effetti collaterali in corso di terapia con anti-aldosteronici. Prospettive future nel trattamento dell'iperaldosteronismo sono rappresentate da nuovi farmaci, non steroidei, antagonisti dei recettori per mineralcorticoidi e da farmaci in grado di inibire l'aldosterone-sintetasi. Nel corso dell'incontro potranno esser discusse le diverse opzioni di terapia medica: quale anti-aldosteronico preferire, quali sono le associazioni farmacologiche più favorevoli e quali i dosaggi da impiegare per ridurre gli effetti collaterali.

Un'altra importante causa di ipertensione endocrina è rappresentata dall'**ipercortisolismo**, sia endogeno che esogeno. La prevalenza dell'ipercortisolismo endogeno in pazienti ipertesi adulti è circa dell'1%. Nella sindrome di Cushing l'ipertensione è una complicanza frequente e correla in modo significativo con la durata della malattia che, nelle forme lievi, può restare misconosciuta per anni. L'ipertensione generalmente si risolve con la rimozione del tumore che causa la s. di Cushing, ma spesso è richiesto un trattamento anti-ipertensivo prima dell'intervento e talvolta anche dopo l'intervento chirurgico, nei pazienti non completamenti guariti o che necessitano di tempi lunghi prima che la terapia diventi efficace. Nell'ipertensione da glicocorticoidi la terapia medica si avvale di farmaci anti-ipertensivi ma, in alcuni casi, anche di farmaci che inibiscono la steroidogenesi o la secrezione di ACTH. La scelta dei farmaci anti-ipertensivi deve tener conto dei numerosi meccanismi fisiopatologici che, interagendo tra loro, determinano un aumento delle resistenze periferiche totali, del volume plasmatico e della gittata cardiaca. Diuretici tiazidici e furosemide potrebbero peggiorare l'ipopotassiemia. Inoltre la furosemide è sconsigliata per l'effetto ipercalciurico che può aggravare il bilancio negativo del calcio, aumentando il rischio di osteoporosi e nefrolitiasi. Calcio-antagonisti e beta-bloccanti, da soli, sono generalmente poco efficaci nel controllo pressorio, ma possono essere utili nelle terapie d'associazione. È invece consigliato l'uso di sartani ed ACE-inibitori, poiché l'attivazione del sistema renina-angiotensina è uno dei meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione da glicocorticoidi. Farmaci antagonisti dell'aldosterone (spironolattone e suoi derivati) sono invece indicati quando l'ipertensione è determinata da un'iperattività mineralcorticoide, per attivazione da parte del cortisolo dei recettori per mineralcorticoidi. Quest'ultimo meccanismo spesso è associato ad ipercortisolismo grave, causato generalmente da una secrezione ectopica di ACTH.

Bibliografia

- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 3266-81.
- Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab 2010, 24: 923- 32.
- Mulatero M, Monticone S, Veglio F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2011, 12: 3-9.
- Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab 2006, 20: 467-82.
- Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. Neuroendocrinology 2010, 92: 44-9.

Aula 3
Terapia con vitamina D: uso e abuso

Cristiano Maria Francucci, Letizia Ceccoli*

*Gruppo Villa Maria Care and Research, San Pier Damiano Hospital, *Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche*

Da molti anni è noto che la vitamina D svolge un ruolo importante per la salute dello scheletro, così come documentato dal riscontro di osteomalacia in presenza di livelli di questo ormone ≤ 8 ng/mL (20 nmol/L). Ma, più recentemente, diversi studi osservazionali hanno evidenziato correlazioni inverse tra livelli sierici di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D], il metabolita che meglio rispecchia lo status globale della vitamina D, ed il rischio di un'ampia gamma di malattie, quali cancro, malattie cardiovascolari, infettive ed autoimmuni, diabete mellito di tipo 2 ed obesità.

L'apporto alimentare di vitamina D ed una diretta esposizione ai raggi solari sono i principali fattori responsabili dei livelli sierici di 25(OH)D. Diverse condizioni influenzano i valori dei livil livello di partenza di 25(OH)D. Infatti, la somministrazione di 100 UI/die (2.5 µg) di vitamina D determina incrementi che variano da 1.1 ng/mL (2.75 nmol/L) a 0.7 ng/ml (1.75 nmol/L) in presenza di valori iniziali di 25(OH)D, rispettivamente, bassi o sub-ottimali. Altri fattori che possono influenzare i livelli di 25(OH)D in risposta al trattamento sono: il BMI, responsabile di un maggiore accumulo nel tessuto adiposo di vitamina D e, quindi, di minori livelli di 25(OH)D; gli estrogeni, che determinano un aumento dei livelli sierici di 25(OH)D attraverso un incremento della proteina legante la vitamina D; l'età, che dà luogo ad una diminuzione dei livelli serici di 25(OH)D.

Molti pazienti e medici ritengono che un adeguato apporto di vitamina D possa essere ottenuto con la sola dieta. Purtroppo, questa ipotesi è errata. Infatti, con l'eccezione del pesce grasso, il contenuto di vitamina D negli alimenti, compresi i prodotti lattiero-caseari, è relativamente basso. Inoltre, nonostante la supplementazione con vitamina D sia sicura e poco costosa, il ricorso ai supplementi è modesto perché il deficit di questa vitamina è spesso non diagnosticato, per la mancata identificazione dei soggetti a rischio, o per la paura di una possibile intossicazione.

Sia la vitamina D2 (ergocalciferolo) che D3 (colecalciferolo) sono disponibili come integratori alimentari. L'efficacia della D2 vs D3 nell'uomo continua ad essere dibattuta, anche se entrambe sembrano essere valide per prevenire o curare un deficit vitaminico. Ma, tra D2 e D3 vi sono alcune differenze che potrebbero favorire una delle due oppure un loro diverso impiego. La principale differenza è sicuramente nell'emivita sierica, che può giocare un ruolo importante sia nella frequenza di somministrazione che dei controlli. Al riguardo in letteratura vi sono dati contrastanti: una singola dose di 50.000 UI di D2 o D3 produceva simili incrementi di 25(OH)D con somministrazioni e controlli meno frequenti nel gruppo trattato con D3; una somministrazione giornaliera di 1000 UI di D2 vs D3 non mostrava alcuna differenza nel livello di vitamina D [25(OH)D2, 25(OH)D3, o totale 25(OH)D]; 1600 UI una volta al giorno di D2 vs 1600 UI una volta al giorno di D3 vs 50.000 UI di D2 vs 50.000 UI di D3 una volta al mese determinavano livelli maggiori di 25(OH)D dopo un anno di trattamento con vitamina D3. Pertanto, alla luce dei risultati di diversi studi si consiglia: D3 se la vitamina è somministrata ad intervalli ≥ 7 giorni; D2 nei soggetti con un'alimentazione prevalentemente vegetariana.

In presenza di carenza di vitamina D (< 10 ng/mL) si suggerisce, anche in assenza di studi clinici validati, di prescrivere una dose di 50.000 UI di vitamina D per via orale una volta a settimana per 2-3 mesi, o 3 volte alla settimana per 1 mese per una dose totale di 600.000 UI che è in grado di incrementare i livelli di 25(OH)D a valori > 30 ng/ml, senza determinare ipercalcemia. Al contrario, se insufficienza di vitamina D (10-24 ng/mL) si raccomanda un trattamento di minor durata e/o un dosaggio vitaminico minore. Nonostante le diverse strategie terapeutiche per il trattamento del deficit di vitamina D, la terapia ad alte dosi dev'essere interrotta quando i livelli di 25(OH)D hanno raggiunto il livello ottimale. Dopo il trattamento, per evitare ricadute, è raccomandata una supplementazione giornaliera di 800 - 2000 UI.

L'intossicazione da vitamina D è rara, perché il rene ha la capacità di autolimitare la produzione di calcitriolo, la vitamina attiva, inibendo la produzione del PTH ed aumentando l'attività renale della 24-idrossilasi, che favorisce la formazione di metaboliti inerti. Comunque, un'intossicazione da vitamina D [25(OH)D > 80 ng/mL] è caratterizzata non solo da elevati livelli di 25(OH)D, ma anche da ipercalcemia, iperfosfatemia ed ipercalciuria. I segni ed i sintomi clinici sono quelli dell'ipercalcemia (nausea, disidratazione, stitichezza) e dell'ipercalciuria (poliuria, calcolosi renale). In assenza di ipercalcemia, un'ipervitaminosi D non è un'emergenza medica. Secondo lo IOM report sul calcio e la vitamina D (Washington, DC: Institute of Medicine, 2010 - http://www.iom.edu/vitaminD) l'intake giornaliero massimo tollerabile di vitamina D è di 4.000 UI. Diversi studi hanno evidenziato che un'intossicazione da vitamina D, generalmente, si verifica solo dopo l'ingestione di dosi elevate di questa vitamina (> 10.000 UI/die) per periodi prolungati, in pazienti con normale assorbimento intestinale e/o in soggetti che, contemporaneamente, assumono generose quantità di calcio. La maggior parte dei pazienti con tossicità da vitamina D ha livelli > 150 ng/mL (375 nmol/L).

Per concludere, la vitamina D è importante sia per la salute dello scheletro che per i suoi effetti extra-scheletrici. I livelli di 25(OH)D possono variare in funzione dei livelli iniziali di partenza, del BMI, dell'effettiva esposizione al sole e di altri fattori non identificati. Numerose studi hanno evidenziato deficit più o meno importanti di questa vitamina rispetto a quelli attualmente raccomandati per un effetto ottimale. Per le persone di età superiore a 60 anni è prudente consigliare un supplemento di vitamina D pari a 800-2000 UI/die per ridurre il rischio di cadute e di fratture. Un apporto < 800 UI/die (20 µg/die) può essere sufficiente per individui con regolare ed efficace esposizione al sole, mentre un apporto di 2.000 UI/die (50 µg/die) è consigliato in soggetti obesi, osteoporotici, con limitata esposizione al sole (istituzionalizzati) e malassorbimento.

Bibliografia

- Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and

management of vitamin D deficiency. BMJ 2010 Jan 11;340:b5664.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int 2010, 21: 1151-4.
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc 2010, 85: 752-7.
- Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 2011, 364: 248-54.

Aula 4
Autoimmunità: cosa deve sapere l'endocrinologo

Corrado Betterle[1] e Stefano Laureti[2]
[1]U.O. di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova, [2]USL N.2 Perugia

Le malattie autoimmuni sono state riconosciute come un'entità nosologica a sè stante sin dal 1957, anno in cui sono stati formulati i criteri fondamentali per la loro identificazione.

Con il passare degli anni la lista delle malattie autoimmuni si è andata notevolmente estendendo, tanto che oltre ottanta malattie sono state riscontrate far parte di tale gruppo nel testo pubblicato nel 2006, per celebrare il 50° anniversario della loro scoperta (1).

Le malattie autoimmuni sono abitualmente croniche e caratterizzate da un lungo periodo prodromico che decorre per lo più in maniera asintomatica. Infatti, nella loro storia naturale vengono identificate tre fasi distinte: a) potenziale, b) subclinica, c) clinica. Tutte e tre queste fasi sono contrassegnate dalla presenza degli autoanticorpi che, pertanto, costituiscono il comune denominatore. Quindi, la **fase potenziale** è caratterizzata dal riscontro di autoanticorpi circolanti e da un'infiltrazione linfomonocitaria minima o multifocale dell'organo bersaglio, in assenza di alterazioni documentabili della funzione. La **fase subclinica** è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi, di un'infiltrazione linfomonocitaria dell'organo bersaglio più estesa e da un'alterazione subclinica della funzione. La **fase clinica**, infine, è contrassegnata sempre dalla presenza di autoanticorpi, dalla comparsa di sintomi e segni della malattia e da un intenso infiltrato a carico dell'organo bersaglio.

Gli autoanticorpi sono quindi degli utili **markers** in grado di definire l'eziologia autoimmune in presenza di una malattia clinica o subclinica. Iin alcuni casi essi sono **markers patogenetici** e quindi in grado di monitorizzare l'andamento clinico e marcare le remissioni e le recidive della malattia. Nella maggior parte dei casi invece sono solo dei **markers non-patogenetici** e la patologia in questo caso dipende soprattutto dall'azione di linfociti T-citotossici infiltranti l'organo bersaglio.

Gli **autoanticorpi possono essere trovati anche in soggetti apparentemente sani** che in assenza di criteri clinici o subclinici non possono essere considerati affetti da patologia autoimmune, ma che col tempo potrebbero svilupparla.

Per **identificare i soggetti sani portatori** non si debbono fare screening a tappeto nella popolazione generale, troppo dispendiosi per costo/beneficio, ma gli screening potrebbero essere limitati a popolazioni selezionate: per es familiari di pazienti con patologia autoimmune, bambini in età scolare, soggetti con particolari HLA, pazienti con una malattia autoimmune, pazienti che inizino una gravidanza.

La presenza di autoanticorpi permette comunque di porre una **diagnosi precoce** nei soggetti in evoluzione, iniziando una terapia sostitutiva precoce, che potrebbe permettere in futuro di impedirne la stessa progressione.

Un'altra considerazione da fare è che **in corso di terapie e altre situazioni particolari** (litio, iodio, IFN, estroprogestinici e altri farmaci, esposizione al sole, infezioni, ecc) alcuni soggetti con autoanticorpi in assenza di patologia potrebbero progredire dallo stadio potenziale allo stadio subclinico o clinico di malattia autoimmune, altri soggetti invece potrebbe sieroconvertire ed evolvere poi verso le fasi subcliniche o cliniche di malattia.

Le malattie autoimmuni hanno una **predisposizione genetica**, quindi hanno la tendenza a colpire più individui nell'ambito della stessa famiglia (2). Tale predisposizione non si limita alla stessa malattia del probando ma spesso ad altre malattie autoimmuni. Pertanto, una volta diagnosticata una malattia autoimmune in un individuo occorre: a) valutare mediante anamnesi approfondita la presenza della stessa o di altre patologie autoimmuni clinicamente evidenti nei famigliari di primo grado ed in caso negativo occorre anche b) eseguire uno screening autoanticorpale in modo da scoprire i casi subclinici o potenziali.

Un'altra caratteristica delle malattie autoimmuni è la loro **propensione ad aggregare in un individuo** (2). Quindi, una volta diagnosticata una malattia autoimmune, occorre ricercare nello stesso individuo altre patologie autoimmuni cliniche, subcliniche o potenziali.

Nel 1980 Neufeld e Blizzard denominarono la presenza di più malattie autoimmuni in un individuo come *Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS)* e le classificarono dal punto di vista clinico in quattro tipi principali (2). Col passare degli anni e con il crescere del numero delle malattie autoimuni, anche le combinazioni sono diventate più complesse e per descrivere le combinazioni possibili abbiamo proposto di sostituire il vecchio termine di APS con quello di MAS (*Multiple Autoimmune Syndromes*) che ci sembrava più appropriato (3).

Le APS/MAS sono divise in quattro tipi principali (1,2,3,4, vedi tabella) con caratteristiche cliniche e genetiche ben distinte. Per quanto riguarda la APS/MAS, in un individuo non è utile ricercarle a tappeto, ma occorre tener presente la familiarità ed il tipo di malattia autoimmune presente: in base a questi dati, ricercare le associazioni più probabili, sia cliniche che subcliniche che potenziali.

Nomenclatura	Combinazioni	Genetica	Caratteristiche
APS-1/MAS-1 **APECED**	almeno due presenti fra: 1. Candidiasi Mucocutanea Cronica 2. Ipoparatiroidismo cronico 3. Morbo di Addison	Cromosoma 21: mutazioni del gene *AIRE*	Si manifesta in età pediatrica
APS-2/MAS-2 **S. di Schmidt**	Morbo di Addison (sempre presente) + Malattia autoimmune della tiroide e/o Diabete mellito di tipo 1	Cromosoma 6: HLA	Si manifesta in età adulta
APS-3/MAS-3	Malattie autoimmune della tiroide + **3A)** altre endocrinopatie autoimmuni (escluso M. di Addison) **3B)** Malattie autoimmuni dello stomaco, intestino, fegato **3C)** Malattie autoimmuni della cute, del sistema nervoso, emopoietiche **3D)** del connettivo.	Cromosoma 6: HLA	Si manifesta in tutte le età
APS-4/MAS-4	Combinazioni che non rientrano nelle precedenti (es. Diabete mellito tipo 1 + celiachia, gastrite autoimmune + vitiligine, miastenia gravis + vitiligine, ecc.)	**Cromosoma 6:** HLA	Si manifesta in tutte le età

Bibliografia
1. The autoimmune diseases. Fourth Edition, Rose N, MacKay IR. (Eds.) Academic Press. St. Louis MO, 2006.
2. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders (Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L eds), Academic Press, New York, 1980: pag 357.
3. Betterle C, Presotto F. Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS) or Multiple Autoimmune Syndromes (MAS). In: Walker S, Jara LJ (Eds.). Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Volume 9. Endocrine Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases, 2008 : pag. 135.

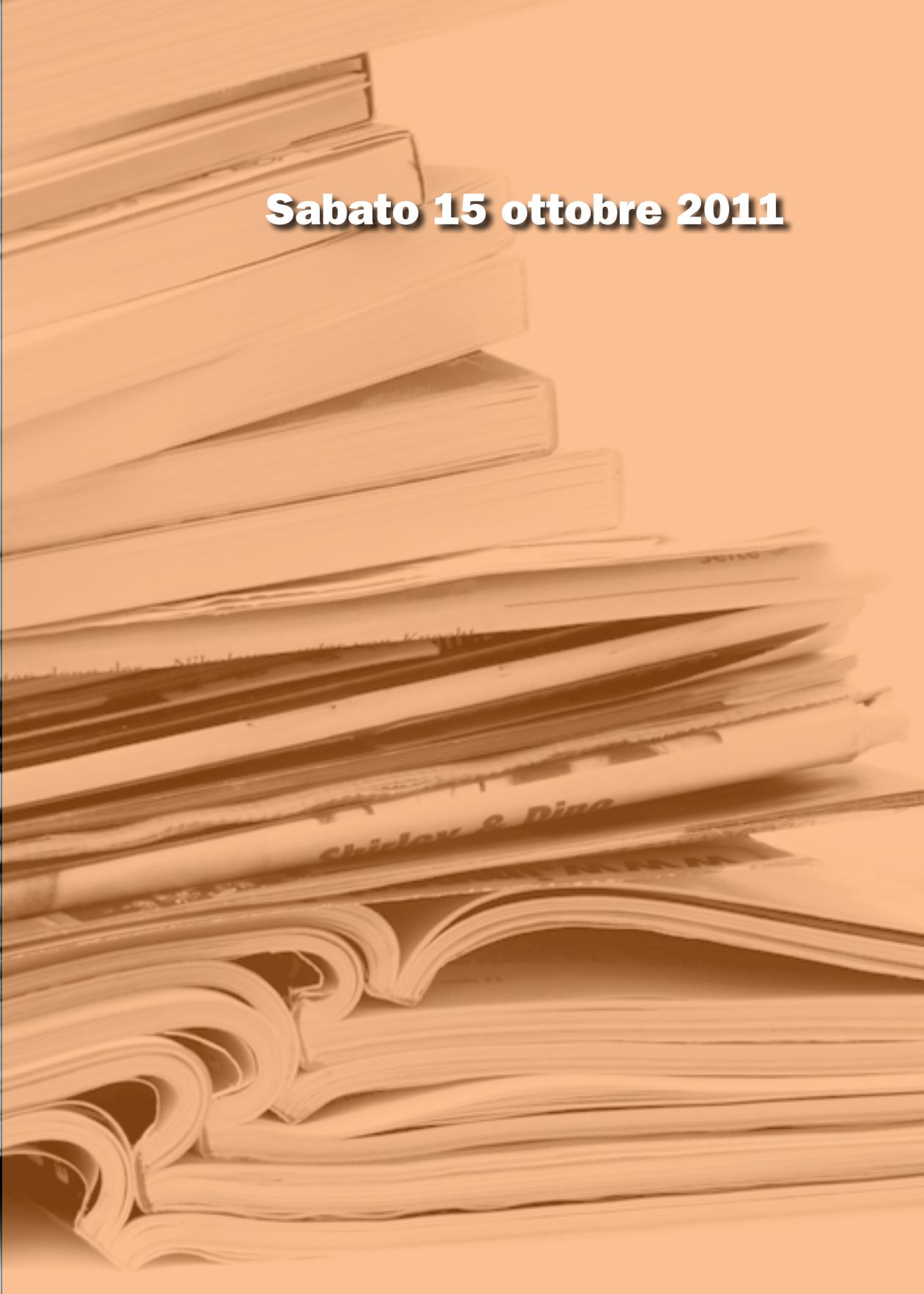
Aula 5
Carcinoma paratiroideo: riconoscerlo e trattarlo

Alfredo Scillitani
San Giovanni Rotondo (FG)

Contributo non pervenuto

Aula 6
Pubertà ritardata

Giorgio Tonini
Trieste

Contributo non pervenuto

Sabato 15 ottobre 2011

Simposi
h. 8.30-10.00

Aula 1
Terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo: è sufficiente la sola T_4?

Le evidenze a favore

Francesco S. Celi
Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Il prodotto principale della secrezione della tiroide (tetra-iodotironina, T_4), è un pro-ormone privo di azione ormonale, che viene convertito nella forma attiva dell'ormone tiroideo, tri-iodotironina (T_3). In condizioni fisiologiche, il pool circolante di T_3 è funzione: 1) della sua secrezione dalla tiroide, 2) della conversione della T_4 circolante in T_3, 3) del circolo entero-epatico, 4) del trasporto nei tessuti bersaglio, 5) della degradazione della T_3 nei vari cataboliti.

La conversione della T_4 in T_3 è effettuata dalle desiodasi di tipo 1 e 2. Questi enzimi hanno caratteristiche completamente diverse in termini di meccanismi di attivazione ed inibizione, cinetica, e distribuzione tissutale ed intra-cellulare (1). In presenza di una normale secrezione di ormone tiroideo, la conversione periferica della T_4 in T_3 provvede approssimativamente un quinto della quantità totale di T_3 (2, 3). Questo sistema, in associazione con i meccanismi recettoriali, assicura la modulazione del messaggio ormonale, permettendo quindi un'accurata modulazione temporale e tessuto-specifica del messaggio ormonale, malgrado i livelli circolanti degli ormoni tiroidei siano costanti durante la vita adulta. È però importante notare che questi dati sono stati ottenuti da elaborazioni teoriche, e non sono al momento disponibili dati clinici in proposito. Nei pazienti ipotiroidei (particolarmente quelli tiroidectomizzati) in terapia sostitutiva con levotiroxina (L-T4), l'intero pool di T_3 circolante ed intra-cellulare dipende dalla conversione periferica della T_4 esogena in T_3.

Il goal terapeutico della terapia sostitutiva è uno stato di eutiroidismo a livello di tutti i tessuti target dell'azione ormonale tiroidea. Il farmaco ideale per il raggiungimento di questo obiettivo dovrebbe essere biodisponibile rapidamente e costantemente, ed assicurare livelli sierici e tessutali costanti e fisiologici. Infine, l'azione farmacologica dovrebbe essere monitorata in modo preciso, in modo da poter modificare la dose del farmaco. In apparenza la L-T4 possiede tutte le caratteristiche: la sua biodisponibilità è rapida e l'assorbimento è prevedibile, mentre la lunga emivita assicura livelli sierici stabili con una semplice posologia. Infine, il dosaggio del TSH consente di monitorare con precisione l'efficacia del trattamento.

D'altra parte, la terapia sostitutiva con L-T4 si basa su due postulati:

1) lo stato di eutiroidismo a livello ipofisario (ovvero un livello sierico di TSH nella norma) equivale ad uno stato generalizzato di eutiroidismo;
2) la conversione periferica della L-T4 in T_3 assicura uno stato di eutiroidismo a livello dei tessuti-sistemi target dell'azione ormonale tiroidea.

Questi postulati non sono stati dimostrati empiricamente e dati sperimentali in modelli animali e cellulari sembrano indicare il contrario.

Gli esperimenti di Morreale de Escobar hanno chiaramente dimostrato che la L-T4 non è in grado di provvedere livelli adeguati di T_3 ai vari tessuti, e che solamente la terapia combinata L-T3/L-T4 consente il raggiungimento di questo goal terapeutico (4, 5). Oltretutto, è importante considerare che la desiodasi di tipo 2, il cui substrato preferenziale è la T_4, è particolarmente attiva nell'asse ipotalamo-ipofisi (6). Di conseguenza, questi tessuti (la cui risposta all'azione ormonale è rappresentata dalla secrezione di TSH) sono relativamente più sensibili ai livelli di T_4 circolante rispetto ad altri (ad esempio il parenchima epatico) in cui la T_3 presente nel nucleo cellulare deriva dal pool circolante di T_3. Inoltre, malgrado la terapia con L-T4 sia in grado di normalizzare i livelli circolanti di T_3, questo risultato è raggiunto con livelli soprafisiologici di T_4 ed un alterato rapporto T_3/T_4 (7), a dimostrazione che la monoterapia con L-T4 non è in grado di ripristinare completamente l'omeostasi tiroidea.

La comune osservazione clinica che una frazione non indifferente dei pazienti ipotiroidei non raggiunge una risoluzione completa della sintomatologia, malgrado una terapia adeguata (8), ha stimolato la ricerca clinica. Purtroppo, i risultati particolarmente incoraggianti ottenuti da Bunevicius (9, 10) non sono stati replicati dalla maggioranza degli studi clinici successivi, malgrado un numero maggiore di partecipanti e disegni sperimentali più accurati(11-15). D'altra, parte è necessario considerare che quasi tutti gli interventi erano basati su una somministrazione di combinazione L-T3/L-T4 a dosaggio fisso e con monosomministrazione. Oltretutto, il trattamento non è stato effettuato con un target terapeutico, ed infine le osservazioni si sono limitate a questionari psicologici, mentre i dati relativi agli effetti metabolici della terapia sostitutiva sono minimi.

Malgrado i limiti del disegno sperimentale, alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare portatori del comune polimorfismo Ala92 del gene della desiodasi di tipo 2 (16), sembrano beneficiare dalla terapia di combinazione L-T3/L-T4 (17). Questi risultati clinici confermano i dati sperimentali che hanno dimostrato la ridotta attività enzimatica dell'allele Ala92 (18-20), e suggeriscono che (almeno limitatamente al sistema nervoso centrale) individui portatori dell'allele Ala92 sono più dipendenti dai livelli circolanti di T_3 rispetto alla conversione della T_4 in T_3 ai fini del mantenimento dell'omeostasi tiroidea. È quindi ipotizzabile che la farmacogenomica possa in un futuro molto prossimo dimostrarsi uno strumento di particolare valore per identificare quali pazienti possano beneficiare della terapia di combinazione L-T3/L-T4.

In conclusione, le evidenze sperimentali e di ricerca clinica hanno dimostrato che almeno in un sottogruppo di pazienti ipotiroidei la monoterapia con L-T4 non è sufficiente a ripristinare l'omeostasi tiroidea a livello di tutti i tessuti bersaglio dell'azione ormonale. Resta però da dimostrare se il beneficio della terapia di combinazione L-T3/L-T4 è limitato a endpoint psicologici, oppure è esteso a endpoint metabolici. Infine, resta ancora da dimostrare quale sia la combinazione ottimale L-T3/L-T4 e la sua posologia.

Bibliografia

1. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocr Rev 2008, 29: 898-938.
2. Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. J Clin Invest 2005, 115: 2524-33.
3. Pilo A, Iervasi G, Vitek F, et al. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. Amer J Physiol 1990, 258: E715-26.
4. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. J Clin Invest 1995, 96: 2828-38.

5. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. Endocrinology 1996, 137: 2490-502.
6. Silva JE, Larsen PR. Pituitary nuclear 3,5,3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine. Science 1977, 198: 617-20.
7. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008, 299: 769-77.
8. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vet al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 2002, 57: 577-85.
9. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999, 340: 424-9.
10. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, et al. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. Endocrine 2002, 18: 129-33.
11. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-5.
12. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-74.
13. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-8.
14. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gomez-Bueno M, et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. Ann Intern Med 2005, 142: 412-24.
15. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, et al. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 805-12.
16. .Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L, Tanner K, et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. Diabetes 2002, 51: 880-3.
17. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1623-9.
18. Canani LH, Capp C, Dora JM, et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 3472-8.
19. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2010, 163: 427-34.
20. Butler PW, Smith SM, Linderman JD, et al. The Thr92Ala 5' type 2 deiodinase gene polymorphism is associated with a delayed triiodothyronine secretion in response to the thyrotropin-releasing hormone-stimulation test: a pharmacogenomic study. Thyroid 2010, 20: 1407-12.

Le evidenze contro

Bernadette Biondi
Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli

L'ipotiroidismo è il disordine endocrino che, ancora oggi, viene visto più frequentemente dagli endocrinologi. La prevalenza di questa patologia è, infatti, del 18-20%, se si include la forma subclinica, con una percentuale più alta nell'anziano, nella donna e nei soggetti con positività per gli anticorpi anti-tireoperossidasi.

La causa più frequente di ipotiroidismo acquisito nell'adulto è la tiroidite di Hashimoto, anche se una percentuale importante di tale patologia è rappresentata dall'ipotiroidismo post-chirurgico.

La terapia consigliata per il paziente ipotiroideo è la monoterapia con la levotiroxina (L-T4); tale terapia è attualmente raccomandata dalle linee guida dell'American Thyroid Association.

Le attese di una terapia sostitutiva sono la normalizzazione non solo dei parametri biochimici (TSH ed ormoni tiroidei), ma anche della sintomatologia clinica. Purtroppo, nella pratica clinica, è esperienza comune il riscontro che una certa percentuale di soggetti in terapia con L-T4, lamenta il persistere di sintomi legati all'ipotiroidismo: tra i più frequenti si registrano disturbi psicomotori e cognitivi, cambiamenti dell'umore e sintomi depressivi. Tale persistenza di sintomatologia si verifica a dispetto di una normalizzazione dei parametri biochimici ormonali.

La terapia con L-T3 viene frequentemente utilizzata in tali casi. La T_3 è la forma dell'ormone più attiva; la sua affinità per il recettore nucleare è 10-20 volte superiore alla T_4. Quasi tutta la T_3 (circa l'80%) viene a formarsi dalla desiodazione periferica della T_4, mentre solo il 20% è secreta direttamente dalla tiroide.

Il primo quesito da porsi, allora, è capire che cosa accade di questo 20% di secrezione tiroidea nel paziente tiroidectomizzato. Partiamo dall'assunzione che questa quota di secrezione tiroidea dovrebbe essere compensata da un'aumentata attività della desiodasi a livello periferico. Uno studio dell'Università di Washington ha preso in considerazione i livelli di T_3 in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale per patologia benigna o maligna. Jonklaas J et al. hanno arruolato 50 soggetti sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale per patologia benigna o maligna e hanno valutato gli ormoni tiroidei e il TSH prima dell'intervento e nel periodo post-chirurgico. In questi soggetti i livelli di tiroxina libera (FT_4) erano più elevati nei dosaggi post-tiroidectomia rispetto ai valori pre-intervento, e la normalizzazione di livelli di T_3 veniva raggiunta solo nei pazienti che avevano un TSH < 4.5 mU/L.

I risultati della letteratura sull'associazione L-T3 e L-T4 hanno fallito nel dimostrare una sua efficacia. Tuttavia, il limite di molti studi in letteratura potrebbe essere stato quello di aver sostituito una dose fissa di L-T4 con una dose fissa di L-T3, più o meno variabile da studio a studio, ma senza mai raggiungere un rapporto ottimale.

Una volta compreso il limite dell'utilizzo di una dose fissa di L-T3, sono stati condotti altri studi che hanno utilizzato un rapporto ben preciso tra L-T4 e L-T3. I limiti di tali studi sono tuttavia caratterizzati da dosi non corrette di L-T3, per il mancato raggiungimento di un rapporto ottimale T_4/T_3 e, spesso, dall'uso di un'unica somministrazione di L-T3. Nonostante questo, molti pazienti trattati con L-T3+L-T4 dichiaravano di preferire il trattamento combinato rispetto alla sola L-T4.

Alcuni soggetti con particolari polimorfismi della attività desiodasica potrebbero non avere una quota perfetta di ormone tiroideo al livello dei tessuti. Uno studio sull'associazione terapeutica di L-T3+L-T4, effettuato su 552 pazienti, ha dimostrato che la presenza del genotipo CC del polimorfismo rs225014 della desiodasi di tipo 2 si associava a un'alterata qualità di vita, a

maggiori sintomi e a una migliore risposta alla terapia combinata, anche senza modificare i livelli circolanti degli ormoni tiroidei.

Prima di poter stabilire la necessità e la sicurezza dell'utilizzo di un trattamento combinato L-T3+L-T4, sono certamente necessari ulteriori studi prospettici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. In tali studi dovrà essere utilizzato un rapporto corretto tra i livelli di L-T4 e L-T3 e dovrà essere effettuata un'idonea valutazione dei parametri periferici. Occorreranno, inoltre, ulteriori dati per chiarire gli effetti del trattamento combinato in alcuni pazienti con particolari polimorfismi delle desiodasi.

La sintesi

Rinaldo Guglielmi
Roma

Aula 2
Advances in thermoablation for thyroid nodules

Radiofrequency

Jung Hwan Baek
Asan Medical Center, South Korea

Majority of thyroid nodules are benign but some nodules require treatment because of cosmetic or subjective symptoms. Non-surgical, minimally invasive modalities, including ethanol ablation (EA) and percutaneous laser ablation (LA), have been applied to treat thyroid nodules. Recently, RF ablation has been reported to be both effective and safe when used to treat either benign thyroid nodules (1-4) or recurrent thyroid cancer (5).

RF refers to an alternating electric current oscillating between 200 and 1,200 kHz. Application of RF current to tissue agitates tissue ions and that creates frictional heat. The nature of thermal damage caused is dependent on both the tissue temperature and the duration of heating. RF has been applied to liver tumors. Therefore almost all RF devices have been developed for liver tumors. In contrast to liver, the thyroid gland is a relatively small organ; but thyroid nodules are relatively large and spherical in shape. Therefore, different devices and techniques have been developed for thyroid RF ablation. In Korea, a modified straight internally cooled electrode has been developed and used. This modified electrode is short (7 cm) for easy control, thin (18-gauge) to minimize normal thyroid tissue injury, and can be used with various size active tips (0.5 - 2 cm) (2).

Regarding RF technique for thyroid lesions, Baek JH et al. (1) have proposed a *Moving Shot Technique*, in contrast to the fixed electrode technique, which has been used to treat liver tumors. In the liver, the electrode is fixed in position during the ablation, resulting in a round ablation zone. Because thyroid nodules are usually ellipsoid in shape, prolonged fixation of the electrode is dangerous to surrounding structures. Baek et al. (1-2) have suggested dividing thyroid nodules into multiple conceptual ablation units, and perform ablation unit-by-unit, by moving the electrode. Ablation is commenced with 30-50 watts (1-cm active tip) or 50-80 watts (1.5-cm active tip) of RF power. When a transient echogenic zone appears at the targeted conceptual unit, RF power is decreased, and the electrode tip is moved to an untreated conceptual unit. The extent of the ablated area is determined by echogenic changes. If a transient hyperechoic zone does not form at the electrode tip within 5-10 seconds, RF power is increased in 10 watts increments to a maximum of 120 watts. If a patient cannot tolerate the pain, the power is reduced or turned off for a moment. RF ablation can be terminated when all conceptual units of the targeted nodule have become transient hyperechoic zones (1-3).

The results of RF ablation are evaluated by change in nodule volume and improvement in clinical problems. The reduction in nodule volume after RF ablation has been found to range from 32.7-58. 2% at 1 month and from 50.7-84.8% at 6 months. The greatest volume reduction is usually observed within the first month after RF ablation, followed by a more gradual decrease. RF ablation has also been useful to treat patients who showed incompletely resolved clinical symptoms after EA (6-7). Number of RF session, initial volume of thyroid nodule and solid component seem to be associated with volume reduction. In addition, RF in autonomously functioning nodules also seem to be less effective than cold nodules. Although the short-term results have been promising, marginal regrowth of treated nodules from the nodule margin has been observed at long term follow-up. Regrowth is usually caused by under-treatment of nodule margin. Complete ablation of nodule margin is not easy technically, because critical structures are located adjacent to nodule. Moving Shot Technique has been proposed as a method for complete ablation of nodule margin (2).

Various complications have been reported, including pain, voice change, hematoma, skin burn at the puncture site, thyrotoxicosis, hypothyroidism, edema, and fever. But most patients recovered without sequela (1-3, 8). Several technical tips have been suggested in a recent consensus meeting of the Korean Society of Thyroid Radiology. For example, use of the trans-isthmic approach method and the *Moving Shot Technique* may reduce complications. Injuries to the recurrent laryngeal nerve could be prevented by under-treatment of the danger triangle. In addition, thermal damage to the esophagus can be prevented by swallowing of cold water during ablation. Unidirectional electrode could achieve unidirectional ablation (9), and bipolar electrode could prevent unwanted electrical stimulation to heart and skin burn.

In conclusion, RF ablation is an effective and safe treatment method for thyroid nodules. Efficacy could be maximized by complete ablation of nodule margin by using the *Moving Shot Technique*. Complications could be minimized by knowledge about broad spectrum of complications and preventive techniques.

References

1. Baek JH, Kim YS, Lee D, et al. Benign predominantly solid thyroid nodules: Prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. AJR Am J Roentgenol 2010, 194: 1137-42.
2. Baek JH, Moon WJ, Kim YS, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. World J Surg 2009, 33: 1971-7.
3. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: Safety and imaging follow-up in 236 patients. Eur Radiol 2008,18: 1244-50.
4. Sung JY, Kim YS, Choi H, et al. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: Ethanol ablation or radiofrequency ablation? AJR Am J Roentgenol 2011, 196: W210-4.
5. Baek JH, Kim YS, Sung JY, et al. Locoregional control of metastatic well-differen-

tiated thyroid cancer by ultrasound-guided radiofrequency ablation. AJR Am J Roentgenol 2011, 197: W331-6.
6. Lee JH, Kim YS, Lee D, et al. Radiofrequency ablation (rfa) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (ea). World J Surg 2010, 34: 1488-93.
7. Jang SW, Baek JH, Kim JK, et al. How to manage the patients with unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: Role of radiofrequency ablation. Eur J Radiol 2011 Mar 7. [Epub ahead of print]
8. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Clinical significance of vagus nerve variation in radiofrequency ablation of thyroid nodules. Eur Radiol 2011, 21: 2151-7.
9. Na DG, Lee JH, Kim SM, et al. Unidirectional ablation electrode to minimize thermal injury during radiofrequency ablation: An experimental study in an ex vivo bovine liver model. J Vasc Interv Radiol 2011, 22: 935-40.

Percutaneous laser ablation

Roberto Valcavi[1], Claudio M. Pacella[2]
[1]UO Endocrinologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia,
[2]Dpt. Radiologia Interventistica, Ospedale S. Camillo, Roma

Laser Ablation. LASER is the acronym for Light Amplified Stimulated Emission of Radiation. Laser technology directs high-level energy to a well-delimited area of tissue in a predictable, precise, and controlled way. A number of laser sources and wavelengths are currently available and different types of laser fibers, modified tips, and applicators can be used. For example, neodymium-yttrium-aluminum-garnet lasers (Nd:YAG) or diode lasers have been used for percutaneous laser ablation (PLA). Tissue is destroyed primarily through absorption (about 80%), which is a function of the attenuation coefficient (determined by tissue structure and wavelength), fiber tip shape, and delivered energy (determined by exposure time and output power). Cell death may continue up to 72 hours after procedure due to coagulation of microvessels and ischemic injury. Lesion size can be increased by using beam splitters for simultaneous use of multiple fibers in an array around the tumor.

Laser Ablation in the Thyroid Gland. The 2010 AACE-AME-ETA thyroid nodule guidelines have for the first time introduced PLA as a possible choice for benign thyroid nodule treatment. PLA for thyroid tissue ablation was first introduced by Pacella et al in 2000. Since then several studies have been published on its effects on thyroid cold, cystic and hot nodules demonstrating that this new technique is effective and safe.

Technique and Procedure. The flat tip technique, proposed and developed by Pacella et al, is based on the insertion of a 300 μm plane-cut optic fiber through the sheath of a 21G Chiba needle, exposing the bare fiber in direct contact with thyroid tissue for a length of 5 mm. Fiber lockers avoid exposing the tip of the fiber within the lesion beyond the appropriate length. In the thyroid gland, multiple fibers are inserted in a shape that matches the ellipsoid form of most thyroid nodules. In Reggio Emilia (years 2002-2008) we used an Nd:YAG laser with 1064 μm wavelength emission, equipped with a 4-source beam splitter (DEKA M.E.L.A., Florence, Italy). In 2009, we substituted this with new equipment composed of an ultrasound device and a 1064 μm diode laser unit (EcholaserX4®, Elesta, Florence, Italy). The EcholaserX4® permits the operator to use up to four laser sources, each with its own energy emission setting and independent activation. This helps matching the ablation zone to nodule size and shape. Local anesthesia with 2% lidocaine subcutaneous and subcapsular infiltration (2-5 ml) is performed under US assistance. Chiba G21 needles (1-4) are placed manually along the longitudinal, cranio-caudal, major nodule axis at a distance of 10 mm from each other, matching the anatomy of nodules as closely as possible. Multiplanar US images on axial and longitudinal scans are performed by the assistant/sonographer throughout laser illumination, allowing real time visual control of each source. An initial energy of 1200-1800 Joules (J) per fiber with an output power of 2-4 Watts (W) is delivered starting 1.0 cm from the bottom of the lesion. By upwards needle/fiber pull-backs of 1.0 cm, additional doses of laser energy are administered at each step until a distance of 5 mm from the cranial portion of the nodule is reached.

Side effects. In our own clinical experience on 122 patients (95 females, 27 males, age 52.2±12.3 years) followed up for three years, thyroid pericapsular bleeding, seen as an asymptomatic hypoechoic layer surrounding the thyroid lobe, occurred in 2.3% of patients and disappeared in 3-4 weeks. Vagal symptoms with bradycardia occurred in 2% of patients during needle placement and 2% of patients complained of cough during laser irradiation. No patient under our care has ever had intra/perioperative dysphonia, although 2.3% of patients have complained of voice change 12-24 hours after PLA procedure; indirect laryngoscopy revealed reduced vocal cord motility. Pseudocystic transformation occurred in 4.9% of patients as rapid painful neck swelling 2-4 weeks after PLA procedure. In 2.5% of our 122 cases, part of the fluid leaked into the neck muscle fascia. Subfascial effusion disappeared in 3-4 months, with no permanent consequences. Surgical drainage was never required. Rare side effects were cutaneous burn (0.3%) and transient stridor (0.3%). In the first six months after PLA intervention, 3.2% of patients developed either hyper- (1.3%) or hypo-thyroidism (1.3%).

Clinical results of PLA procedure in benign cold nodules. The available literature on the effects of PLA on cold benign thyroid nodule volume report nodule shrinkage ranging from 36% to 82% of initial volume. In our center, we evaluated the effects of PLA treatment in 122 patients with benign cold thyroid solitary nodules or a dominant nodule within a normo-functioning multinodular goiter (volume range: 2.6-86.4 mL). Three years after PLA, nodule volume had decreased from 23.1±21.3 to 12.5±18.8 ml (-47.8±33.1% of initial volume, $p \leq 0.001$). After 3 years, symptoms had improved in 89 patients (73.0%), were unchanged in 28 (22.9%), and had worsened in 5 (4.1%). Cosmetic signs had improved in 87 patients (71.3%), were unchanged in 29 (23.8%), and had worsened in 6 (4.9%). In 11 patients (9%) nodules re-grew above baseline.

Conclusions. PLA is a promising, minimally invasive alternative to surgery in specific thyroid pathologies, with benign cold thyroid nodules being the best candidates. Before the routine use of this procedure can be recommended, prospective randomized studies must be conducted in order to establish eligibility criteria, determine long-term efficacy, and assess safety, cost-benefit, and quality-of-life.

References

- Dossing H, Bennedbaek FN, Karstrup S, et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation - initial experience. Radiology 2002, 225: 53-7.
- Ritz JP, Lehmann KS, Zurbuchen U, et al. Ex vivo and in vivo evaluation of laser-induced thermotherapy for nodular thyroid disease. Lasers Surg Med 2009, 41: 479-86.
- Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation - a feasibility study. Radiology 2000, 217: 673-7.
- Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. Radiology 2004, 232: 272-80.
- Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al.

Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. Endocr Pract 2004, 10: 276-83.
- Valcavi R, Bertani A, Pesenti M, et al. Laser and Radiofrequency Ablation Procedures. In Baskin BJ, Duick DS, Levine RA, eds. Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA. 2nd ed. New York: Springer, 2008: 198-218.
- Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Beneficial effect of combined aspiration and interstitial laser therapy in patients with benign cystic thyroid nodules: a pilot study. Br J Radiol 2006, 79: 943-7.
- Cakir B, Topaloglu O, Gul K, et al. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up. J Endocrinol Invest 2006, 29: 876-84.
- Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. Eur J Endocrinol 2005, 152: 341-5.
- Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. Thyroid 2007, 17: 229-35.
- Gambelunghe G, Fatone C, Ranchelli A, et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. J Endocrinol Invest 2006, 29: RC23-6.
- Valcavi R, Riganti F, Bertani A, et al. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules. A three-year follow-up in 122 patients. Thyroid 2010, 20: 1253-61.

Mini-invasive treatment for tumor recurrences

Enrico Papini
Albano Laziale (RM)

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Leone Ferrari
Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

Aula 3
Stanno tutti bene? Sicurezza a lungo termine del GH (con SIEDP)

Caso clinico adulto

Maurizio Poggi, Chiara Pascucci, Vincenzo Toscano
Cattedra Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Negli ultimi 20 anni la disponibilità del GH ricombinante umano ha reso possibile un suo maggior uso nell'approccio terapeutico dei pazienti, sia adolescenti che adulti, con ipofunzione dell'asse GH/IGF-I, sia congenita che acquisita. I pazienti in terapia sostitutiva mostrano, come evidenziato da numerosi lavori, un aumento della qualità di vita, dello stato di salute dell'osso e dei parametri cardiovascolari.

L'uso protratto nel tempo, specie in soggetti adulti, ha richiesto grande attenzione agli aspetti di sicurezza, sia per gli aspetti metabolici (sensibilità insulinica, compenso glicemico) che per la possibilità di recidive di tumori ipofisari e l'incidenza di seconde neoplasie. Questo alla luce dei conosciuti effetti sia del GH che dell'IGF-I sul metabolismo glicidico e delle dimostrate proprietà mitogene e anti-apoptotiche, anche in considerazione dei dati della letteratura in modelli clinici (quale l'acromegalia) ove sembra evidenziarsi un'aumentata incidenza di neoplasie del colon.

Presentiamo il caso clinico di un soggetto maschio di 42 anni, affetto da un macroadenoma ipofisario, funzionalmente non secernente, sottoposto nel 1995 a terapia neurochirurgica con approccio microchirurgico transfenoidale. Il successivo follow-up mostrava, nei 12 mesi seguenti, la presenza di un residuo locale, stabile ai controlli neuroradiologici, in associazione ad un grave ipopituitarismo che veniva progressivamente corretto con la terapia sostitutiva.

In considerazione della stabilità del residuo e per il riscontro, dopo correzione degli altri deficit ipofisari, di una severa riduzione del tono secretorio di GH (associato con un dismetabolismo grave in associazione a sovrappeso importante), il paziente veniva avviato ad un percorso di educazione terapeutica finalizzato al miglioramento dell'aspetto metabolico e all'autosomministrazione di hGH.

Nelle settimane successive alla diagnosi di deficit di GH, e pochi giorni prima di iniziare la terapia sostitutiva, si presentava una recidiva della lesione (insorta clinicamente con disturbi del visus) che imponeva un secondo intervento neurochirurgico e un successivo periodo di attenta osservazione clinica e neuroradiologica. Nei mesi seguenti al secondo intervento, inoltre, si assisteva ad uno scadimento del compenso metabolico, con ulteriore aumento di peso e valori ematochimici diagnostici per un diabete mellito tipo 2.

A due anni dal secondo intervento, in considerazione della stabilità del quadro neuroradiologico e della difficoltà nel raggiungimento di un compenso metabolico ottimale (anche come risultato di una scadente percezione della qualità di vita e dell'incapacità di migliorare gli aspetti comportamentali specie riguardo l'attività fisica), si decideva di prescrivere di nuovo la terapia con hGH, che veniva stavolta iniziata al dosaggio di 0.2 mg in somministrazione serale.

L'inizio della terapia sostitutiva con hGH produceva già dai primi mesi una migliorata percezione di benessere, con riduzione della sintomatologia astenica e del tono dell'umore. A questa si accompagnava purtroppo, con la ricerca di un dosaggio ottimale e l'aumento a 0.4 mg la sera, uno scadimento del compenso glicometabolico. La successiva storia clinica, in un periodo di follow-up che ad oggi è di circa

15 anni, illustra le modificazioni dello stato glico-metabolico e i risultati della sorveglianza sia sull'eventuale presenza di una recidiva a livello ipofisario che sulla sorveglianza per la possibile insorgenza di seconde neoplasie.

Bibliografia

- Thomas JDJ, Monson JP. Adult GH deficiency throughout lifetime. Eur J Endocrinol 2009, 161: S97–106.
- Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. Hormone Res 2009, 71 Suppl 1: 116-22.
- Svensson J, Bengtsson BA. Safety aspects of GH replacement. Eur J Endocrinol 2009, 161: S65–74.
- Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk". Nature Rev Endocrinol 2011, 7: 11-24.
- Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW, et al. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. Eur J Endocrinol 2011, 165: 217-23.

Casi clinici pediatrici

Daniela Driul

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

L'indicazione alla terapia con ormone della crescita, inizialmente ristretta a pochi pazienti in quanto di derivazione da cadavere, è stata ampliata dopo l'introduzione del GH ricombinante nel 1985. Di conseguenza, negli ultimi 20 anni centinaia di migliaia di bambini nel mondo sono stati e sono attualmente in trattamento con l'ormone della crescita. Nonostante oggigiorno il GH possa essere considerato un farmaco ben tollerato con pochi effetti collaterali, vi sono ancora diverse controversie riguardo la sicurezza a breve e lungo termine. Proponiamo per la discussione alcuni casi clinici come spunto di riflessione e di revisione della letteratura.

CASO 1. Bambino di 7 anni e 6 mesi, giunto alla nostra osservazione per bassa statura con rallentamento della velocità di crescita staturo-ponderale a partire dai primi mesi di vita: altezza: 101.5 cm (< 5°), peso 16.5 kg (< 3°), ritardo dell'età ossea di 3 anni rispetto all'età cronologica. I test di stimolo documentano un deficit di GH (picco massimo di 0. 54 ng/mL). La RMN cerebrale rileva un quadro di agenesia del peduncolo ipotalamo-ipofisario con ipoplasia della ghiandola ipofisaria. Si avvia terapia con GH. A distanza di pochi giorni il bambino comincia a presentare cefalea anche notturna associata a vomito; si sospende la terapia con GH, con rapida risoluzione della sintomatologia. A distanza di 2 mesi, si riavvia la terapia con GH. Di nuovo, dopo pochi giorni, comparsa di cefalea, vomito, sonnolenza, dislessia. TAC cerebrale negativa. Sospeso nuovamente il GH, la sintomatologia regredisce completamente in pochi giorni. Cosa fare? Presentiamo il follow-up: oggi il bambino ha 14 anni e 6 mesi.

CASO 2. Bambino sottoposto all'età di 7 anni ad intervento neurochirurgico di asportazione subtototale di medulloblastoma, successivamente sottoposto a radio e chemioterapia. A 10 anni di età, rallentamento della crescita staturale e della maturazione scheletrica. I test di stimolo documentano un deficit di GH. Cosa fare? Trattare o non trattare? Presentiamo il follow-up: attualmente il ragazzo ha 18 anni.

CASO 3. Bambina di 8 anni e 6 mesi valutata per obesità. In seguito al riscontro di altezza al 5° percentile, inferiore al potenziale genetico e con rallentamento della velocità di crescita staturale a partire dai 5 anni di età, si richiede analisi citogenetica, che documenta un cariotipo in mosaicismo con presenza di cromosoma Y (45 X0, 46 XY). Tale presenza è una controindicazione alla terapia con GH?

Terapia con Ormone della Crescita (GH) e Rischio Tumorale in Età Pediatrica

Stefano Cianfarani, Annalisa Deodati

Unità di Endocrinologia Molecolare, D.P.U.O., Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e Centro di Endocrinologia Pediatrica "Rina Balducci", Università Tor Vergata, Roma.

E-mail: stefano.cianfarani@uniroma2.it

Il ruolo potenziale dell'ormone della crescita (GH) nello sviluppo dei tumori fu per la prima volta suggerito dall'osservazione della soppressione della disseminazione metastatica in seguito ad ipofisectomia[1]. Mentre poi il trattamento di questi ratti con GH stimolava lo sviluppo tumorale[2-4], la terapia con somatostatina, sopprimendo la secrezione di GH, inibiva la crescita neoplastica[5].

Il GH esercita la sua azione promuovente la crescita attraverso i fattori di crescita insulino-simili (insulin-like growth factors, IGF-I e IGF-II), potenti mitogeni capaci di indurre in vitro e in vivo lo sviluppo neoplastico[6, 7]. IGF-I e IGF-II influenzano la crescita neoplastica e la disseminazione metastatica attraverso i loro effetti mitogeni, anti-apoptotici, angiogenetici e promuoventi la motilità cellulare[8, 9]. Verso la fine degli anni '90 diversi studi epidemiologici dimostrarono una relazione tra livelli circolanti di IGF-I e rischio neoplastico, in particolare con il rischio di tumore prostatico[10], mammario[11], polmonare[12] ed intestinale[13]. Una recente meta-analisi degli studi sulla relazione tra livelli di IGF-I e rischio di insorgenza tumorale dimostra un effetto significativo sul rischio di carcinoma prostatico, mammario e colon-rettale[14]. Questi dati sono compatibili con l'osservazione clinica nei pazienti affetti da acromegalia. L'acromegalia rappresenta una condizione clinica caratterizzata da eccessiva secrezione di GH e conseguente cronica iperproduzione di IGF-I. I dati provenienti dai pazienti con questa malattia indicano un significativo incremento del rischio di insorgenza di tumore intestinale e tiroideo[14].

Dalla seconda metà degli anni '80 l'ormone della crescita ottenuto attraverso ricombinazione del DNA (rhGH) è stato usato in un numero crescente di bambini e adulti con deficit di GH, sindrome di Turner, sindrome di Prader-Willi, insufficienza renale cronica, ritardo di crescita intrauterino, bassa statura idiopatica, sindrome di Noonan. L'esperienza su migliaia di pazienti trattati per diversi anni con il rhGH ha dimostrato un buon livello di sicurezza, sebbene non siano disponibili studi a lungo termine volti a determinare un eventuale effetto a distanza della terapia. La preoccupazione di una possibile correlazione tra la terapia con rhGH e rischio tumorale fu suscitata nel 1980 dalla descrizione di alcuni casi di leucemia in bambini trattati con GH (allora ancora di origine estrattiva)[15]. È importante rilevare però che alcuni di questi casi presentavano delle condizioni predisponenti all'insorgenza della neoplasia che, dunque, determinavano una sovrastima della frequenza di neoplasie. Ad oggi la maggior parte degli studi volti a valutare il rischio tumorale nei bambini in terapia con GH indica che il rischio è basso[14], pur con delle eccezioni (Tabella 1). Nello studio di sorveglianza multicentrico iniziato negli Stati Uniti nel 1985, per il monitoraggio della sicurezza ed efficacia della terapia con rhGH (*National Cooperative Growth Study*), in

una coorte di 54.996 bambini trattati con rh-GH, non è emerso un aumentato rischio di leucemia o di altri tumori rispetto alla popolazione generale[16]. In questa survey il tasso di incidenza standardizzato (*standardized incidence ratio*, SIR, il rapporto tra i casi osservati e attesi di nuovo tumore) per tutte le forme *de novo* di neoplasia è risultato di 1.12 (95% CI 0.75-1.61)[16]. Tuttavia, tra i soggetti con una storia di pregressa neoplasia, il 2% aveva sviluppato un secondo tumore, in particolare quelli esposti a radioterapia per il trattamento della prima neoplasia. I dati provenienti dal *Childhood Cancer Survivor Study* su 13.539 bambini provenienti da diversi centri del Nord America seguiti per circa 15 anni, confermano il rischio aumentato di un secondo tumore, in particolare il meningioma in soggetti trattati per leucemia (SIR 3.2, 95% CI 1.9-5.4)[17, 18].

I dati dello studio osservazionale KIGS su 58.603 bambini, dopo un follow-up medio di 3.6 anni, mostrano un non significativo SIR di 1.26 (95% CI 0.86-1.78). Tuttavia, suddividendo la popolazione per tipo di tumore, lo SIR per le neoplasie cerebrali risulta di 2.24 (95% CI 1.02-4.25)[19].

I dati a disposizione riguardo il rischio neoplastico nei bambini trattati con rhGH, sebbene complessivamente rassicuranti, non sono però esaustivi, in quanto si tratta di studi osservazionali con follow-up limitato nel tempo. Inoltre, la maggior parte dei dati provengono da studi non indipendenti. Un atteggiamento di prudenza dunque è doveroso nella decisione e nel follow-up della terapia con rhGH. Il dosaggio periodico dell'IGF-I rappresenta ad oggi il miglior biomarker per evitare sovradosaggi e ridurre il rischio correlato. Tale prudenza appare tanto più doverosa nel caso si decida di intraprendere la terapia con rh-GH in bambini che hanno una storia clinica di pregressa neoplasia.

Tabella 1. Rischio di neoplasia nei bambini e giovani adulti esposti alla terapia con rhGH [16, 17, 20-27].
RR, rischio relativo; SIR, tasso di incidenza standardizzato; SMR, tasso di mortalità standardizzato.

Studio	Numero di pazienti	Anni di terapia con GH	Caratteristiche dei pazienti	Tipo di insorgenza del cancro	Tipo di tumore	Stima del rischio
Tuffli et al. 1995	12.209	51.000	bambini trattati con GH	De novo	Neoplasie non leucemiche	SMR ~1.0
Blethen et al. 1996	19.000	47.000	Bambini trattati con GH, inclusi quelli con un precedente tumore	Recidiva	Leucemia	Rischio non aumentato
Allen et al. 1997	24.417	119.846	Bambini trattati con GH senza fattori di rischio per tumore	De novo	Leucemia	SIR 0-1.5
Nishi et al. 1999	32.000	NR	Bambini trattati con GH senza fattori di rischio per tumore	De novo	Leucemia	SIR 0.7-1.0
Maneatis et al. 2000	33.161	113.000	Bambini e giovani adulti trattati con GH, inclusi quelli con precedente tumore	Recidiva	Leucemia e neoplasie non leucemiche	SMR 0.4-0.7
Bell et al. 2010	54.996	195.419	Bambini trattati con GH	De novo	Tumori cerebrali, leucemia e neoplasie non leucemiche	SIR 1.12
Swerdlow et al. 2002	1.848	39.178	Bambini e giovani adulti trattati con GH umano	De novo	Colon-retto e linfoma non Hodgkin	SMR 2.8
Mehis et al. 2002	2.422	NR	Bambini sottoposti a trapianto renale	De novo	Carcinoma renale	Registrati 4 tumori
Sklar et al. 2002	172	NR	Bambini sopravvissuti a tumori infantili	Recidiva	Tumori cerebrali, leucemia, tumori solidi	RR 0.8
Wyatt et al. 2004	33.000	135.431	Bambini e giovani adulti trattati con GH inclusi quelli con precedente tumore	Recidiva	Neoplasie non leucemiche	SIR 0-1.6

Bibliografia

1. Luft R, Olivecrona H. Hypophysectomy in the treatment of malignant tumors. Cancer 1957, 10: 789-94.
2. Moon HD, Simpson ME, Li CH, Evans HM. Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone; pulmonary and lymphatic tissues. Cancer Res 1950, 10: 297-308.
3. Moon HD, Simpson ME, Li CH, Evans HM. Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone; adrenal glands. Cancer Res 1950, 10: 364-70.
4. Moon HD, Simpson ME, Li CH, Evans HM. Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. III. Reproductive organs. Cancer Res 1950, 10: 549-56.
5. Rose DP, Gottardis M, Noonan JJ. Rat mammary carcinoma regressions during suppression of serum growth hormone and prolactin. Anticancer Res 1983, 3: 323-5.
6. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet 2004, 363: 1346-53.
7. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. Oncology 2002, 63: 317-32.
8. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al. The somatomedin hypothesis: 2001. Endocr Rev 2001, 22: 53-74.
9. Cianfarani S, Rossi P. Neuroblastoma and insulin-like growth factor system. New insights and clinical perspectives. Eur J Pediatr 1997, 156: 256-61.
10. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science 1998, 279: 563-6.
11. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet 1998, 351: 1393-6.
12. Yu H, Spitz MR, Mistry J, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. J Natl Cancer Inst 1999, 91: 151-6.
13. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. J Natl Cancer Inst 1999, 91: 620-5.
14. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nat Rev Endocrinol 2011, 7: 11-24.
15. Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, et al. Leukemia and other malignancies among GH users. J Pediatr Endocrinol 1993, 6: 99-108.
16. Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 167-77.
17. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 3136-41.
18. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 3494-8.
19. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). J Pediatr 2010, 157: 265-70.
20. Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB. Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80: 1416-22.
21. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81: 1704-10.
22. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. J Pediatr 1997, 131: S32-6.
23. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84: 1961-5.
24. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. J Pediatr Endocrinol Metab 2000, 13 Suppl 2: 1035-44.
25. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet 2002, 360: 273-7.
26. Mehls O, Wilton P, Lilien M, et al. Does growth hormone treatment affect the risk of post-transplant renal cancer? Pediatr Nephrol 2002, 17: 984-9.
27. Wyatt D. Lessons from the national cooperative growth study. Eur J Endocrinol 2004, 151 Suppl 1: S55-9.

Sicurezza a lungo termine della terapia con GH nel paziente adulto

Flavia Prodam[1], Loredana Pagano[1], Viviana Garbaccio[1], Marco Zavattaro[1], Paolo Marzullo[1,2], Gianluca Aimaretti[1]

[1]Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara; [2]Divisione di Medicina Generale, IRCSS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo, Verbania. E-mail: gianluca.aimaretti@med.unipmn.it

Rischi neoplastici

Le recenti linee guida e consensus conference sull'argomento hanno chiaramente definito che il trattamento sostitutivo con rhGH dell'ipopituitarismo con deficit di GH (GHD) non determina un rischio di incremento della massa tumorale residua della regione ipotalamo-ipofisaria se stabile nel tempo, in particolare se all'esame istologico gli indici di proliferazione erano sotto la soglia di rischio.

Infatti, i dati provenienti da studi in popolazioni di pazienti GHD trattati hanno evidenziato come la terapia con GH abbia indotto solo un lieve aumento del residuo tumorale. Uno studio prospettico ha dimostrato che solo 1/100 ha mostrato un lieve incremento del residuo quando monitorati nel tempo mediante "imaging" ipofisario semestrale, evidenziando pertanto la sicurezza del trattamento. Un altro studio in 75 GHD sia trattati con rhGH, sia valutati senza essere sottoposti a terapia per un periodo medio di 3.6 anni, non ha evidenziato alcuna differenza nel gruppo trattato rispetto ai non trattati. Simili risultati sono stati ottenuti anche in paziente con tumori parasellari e craniofaringiomi trattati per lunghi periodi (da 3 a 10 anni). Più recenti lavori hanno evidenziato la sicurezza della terapia anche in pazienti con tumori ipofisari non secernenti, suggerendo però la necessità di lunghi follow-up, data la lenta crescita di tali lesioni.

Pur con questi dati di sicurezza, la terapia con GH è controindicata in pazienti con neoplasie in fase attiva e rimane tuttora incerto il periodo necessario per considerare un paziente libero da malattia neoplastica e potenzialmente trattabile con GH.

Particolari cautele devono essere considerate per i pazienti con GHD insorto in età pediatrica e già trattati nel periodo infantile. Seppur recenti dati abbiano allertato la comunità scientifica circa il rischio neoplastico maggiore

in pazienti trattati in età pediatrica, le maggiori cautele sono soprattutto da riferirsi a quei pazienti che utilizzarono GH estrattivo tra il 1959 e il 1985 o con pregressa irradiazione cerebrale per patologie tumorali del SNC o ematologiche. Comunque, il rischio di sviluppare una seconda neoplasia cerebrale in queste popolazioni di pazienti si riduce con l'aumentare del periodo di follow-up.

Iperglicemia e diabete mellito

I risultati di una recente metanalisi di 13 studi randomizzati e controllati in pazienti GHD che utilizzavano una dose media di rhGH di 0.1-0.5 U/Kg/settimana (= 0.033-0.16 mg/kg/settimana) per un periodo tra 6 e 18 mesi, hanno dimostrato un incremento dei valori medi di glicemia e insulinemia, suggerendo quindi una riduzione dell'insulino-sensibilità e un peggioramento del compenso glicometabolico. I dati provenienti dal database internazionale KIMS hanno evidenziato una neo-diagnosi di diabete mellito in 43/5120 pazienti ipopituitarici (0.83%) in corso di terapia con rhGH. Sedici di questi pazienti avevano sviluppato il diabete nel corso del primo anno di terapia con GH. Il BMI medio dei pazienti che avevano sviluppato il diabete era indicativo per una condizione di franca obesità. Questi dati sono confermati dal recente lavoro derivante dall'analisi dello studio osservazionale internazionale HypoCCS. Gli autori concludono affermando che il rischio di sviluppare diabete mellito nella popolazione GHD trattata dipende dal grado di obesità del paziente: maggior il BMI e la coesistenza di altre caratteristiche della sindrome metabolica, maggiore il rischio di sviluppare diabete. In pazienti con normale BMI l'incidenza di diabete mellito non era differente da quella della popolazione non ipopituitarica, suggerendo che verosimilmente gli elevati livelli di BMI erano la causa delle alterazioni glico-metaboliche. Sia nel soggetto non ipopituitarico, sia in quello con GHD, oltre alla composizione corporea anche l'avanzare dell'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito. Pertanto, in pazienti ipopituitarici con GHD a rischio di sviluppare diabete mellito (obesi, con familiarità positiva, con storia di diabete gestazionale), la terapia con GH dovrà essere iniziata con dosi giornaliere assai ridotte (0.1-0.2 mg/die), incrementandola sulla base dei livelli di IGF-I (da mantenere sul 50° centile per età), sulla risposta clinica e sui livelli di glicemia. Con tale approccio il rischio di peggiorare il quadro di insulino-resistenza è ridotto e in alcuni casi si può perfino ottenerne un miglioramento. Come già anticipato, è raccomandato il monitoraggio almeno annuale di glicemia a digiuno e HbA_{1c} in tutti i pazienti con GHD. In pazienti con diabete precedente la terapia con rhGH o di nuova diagnosi, la terapia con GH può essere proseguita contemporaneamente a quella ipoglicemizzante, con gli stessi target terapeutici (HbA_{1c} < 7%, glicemia a digiuno < 120 mg/dL).

Complicanze cardio- e cerebrovascolari

Il paziente adulto con GHD è un paziente a rischio di complicanze cardio- e cerebrovascolari, con aumentata mortalità e morbilità. Fin dai primi studi su tale sindrome nei primi anni '90, si è postulato che proprio la carenza della sostituzione con rhGH (a fronte dell'ottimizzazione e sostituzione di tutte le altre tropine ipofisarie) fosse la causa dell'aumentata mortalità cardio-cerebrovascolare dei pazienti con GHD. Pertanto, l'obiettivo principale della terapia sostitutiva con GH è rappresentato dal dimostrare la sua efficacia nel ridurre tale aumentata mortalità. Gli studi ad oggi presenti non hanno ancora fornito risposte certe a tale quesito, sebbene alcune recenti metanalisi evidenzino come il trattamento sostitutivo produca un miglioramento significativo del profilo cardiovascolare globale. Un lavoro recentissimo, derivante dall'analisi del database KIMS della Pfizer, dimostra come già entro 2 anni dall'inizio della terapia con rhGH sia osservabile una riduzione del 50% degli indici di rischio cardiovascolare (Framingham, PROCAM, ESCscore), che permangono poi stabili e significativamente inferiori dopo altri 2 anni rispetto a una popolazione di controllo non GHD. Tale effetto è evidente, in particolare in pazienti GHD di sesso maschile e con alti livelli di colesterolo totale e bassi di HDL. Tali dati richiedono però studi e dimostrazioni solide e robuste future e soprattutto studi su ampie casistiche che dimostrino una riduzione significativa della mortalità cardio- cerebrovascolare.

Bibliografia

- Cook D, Yuen K, Biller BMK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update. Endocr Pract 2009, 15: 1.
- Ho K. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007, 157: 695.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 1587.

Take-home messages

Piernicola Garofalo
Palermo

Aula 5
Ormoni e sindromi paraneoplastiche: dal caso clinico alla diagnosi

Le sindromi paraneoplastiche sono rappresentate da una serie di disordini biochimici caratterizzati dalla secrezione di ormoni peptidici e/o steroidei, citochine o dalla cross-reattività immunitaria tra neoplasia e tessuto non neoplastico, capaci di indurre un quadro clinico non direttamente riconducibile all'invasione o compressione della neoplasia. Tuttavia, occorre ricordare che le sindromi paraneoplastiche non sono sempre associate alla presenza di una neoplasia, pertanto esse possono accompagnare malattie non necessariamente maligne. Il sistema endocrino è frequentemente coinvolto nelle manifestazioni che caratterizzano queste sindromi associate alle neoplasie del polmone, della mammella, a quelle ginecologiche ed ematologiche. Le sindromi paraneoplastiche hanno una frequenza stimata superiore all'8% nei pazienti affetti da malattia neoplastica. Il riconoscimento di queste condizioni può rappresentare il primo segnale, talvolta precoce, di una neoplasia. Lo sviluppo di questi disordini endocrino-metabolici non necessariamente correla con lo stadio e la prognosi della neoplasia. Certamente il loro trattamento concorre al miglioramento della terapia anti-neoplastica, al prolungamento della durata e della qualità della vita del paziente. Questo prevede la correzione delle anomalie ormonali e dei disordini idroelettrolitici instauratisi. Classicamente vengono annoverate tra le sindromi endocrine paraneoplastiche la sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), la sindrome di Cushing, le sindromi caratterizzate da ipercalcemia, e quelle da ipoglicemia.

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Alessandro Peri
Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Centro di Ricerca, Trasferimento ed Alta Formazione per lo Studio delle Malattie Croniche, Infiammatorie, Degenerative e Neoplastiche per lo Sviluppo di Nuove Terapie (DENOThe), Università degli Studi di Firenze

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) rappresenta il 30-40% delle cause di iponatremia. La diagnosi di SIADH si basa su alcuni criteri diagnostici essenziali, che comprendono: iponatremia ipotonica (osmolalità plasmatica < 275 mosm/kg), osmolalità urinaria > 100 mosm/kg, eliminazione urinaria di sodio > 30 mEq/L, condizione clinica di euvolemia, normale funzione tiroidea, surrenalica e renale, non assunzione di diuretici nella settimana precedente il riscontro (1). Le neoplasie rappresentano una frequente causa di SIADH e tra queste figurano tumori che producono ADH, come ad es. i carcinomi a piccole cellule del polmone, tumori del rinofaringe, gastroentero-pancreatici, genito-urinari, mesoteliomi, linfomi, leucemie, mielomi, sarcomi (2). Tumori cerebrali possono causare SIADH mediante compressione sui nuclei sopraottico e paraventricolare, con conseguente rilascio di ADH.

Le iponatremie rappresentano un problema di importante rilievo clinico ed è ormai noto che anche forme lievi/moderate possono determinare conseguenze negative, come ad esempio instabilità posturale, con aumentata facilità di caduta a terra, e ridotta densità ossea (3). In campo oncologico, la SIADH e più in generale le iponatremie possono rappresentare un problema aggiuntivo per il paziente. È da considerare il fatto che nausea e vomito sono tra le possibili manifestazioni cliniche di iponatremia. È evidente quindi come una pronta correzione dell'iponatremia, e dei sintomi ad essa correlati, possa ad esempio incidere favorevolmente sull'inizio di un eventuale trattamento chemioterapico. Questa affermazione diviene ancor più solida, se si considera che alcuni farmaci chemioterapici possono indurre essi stessi SIADH, in quanto capaci di stimolare la secrezione di ADH (es. etoposide, carboplatino, vincristina, vinblastina). In altri casi, una severa iponatremia paraneoplastica può rappresentare addirittura, almeno temporaneamente, il problema clinico principale in un paziente oncologico e può essere essa stessa causa di ricovero ospedaliero. Anche in queste situazioni un intervento terapeutico efficace può ripristinare normali concentrazioni di sodio, migliorare le condizioni cliniche del paziente e limitare la durata della degenza ospedaliera.

Il trattamento dell'iponatremia secondaria a SIADH paraneoplastica non si discosta dalle strategie utilizzate in generale nel trattamento dell'iponatremia associata a SIADH. In caso di iponatremia asintomatica o solo lievemente sintomatica di norma si ricorre a restrizione idrica, mentre nelle forme chiaramente sintomatiche si deve procedere alla somministrazione e.v. di soluzione salina ipertonica (3% NaCl). Può essere di aiuto anche l'utilizzo di diuretici dell'ansa, come la furosemide, per promuovere l'eliminazione di acqua e quindi limitare l'espansione dei fluidi extra-cellulari. Questi trattamenti non sono privi di problematiche. La restrizione idrica di norma non è molto efficace nell'incrementare la natremia ed inoltre non è facilmente tollerata dal paziente. L'infusione di salina ipertonica deve tenere presente il mantenimento di un'adeguata velocità di correzione dell'iponatremia, per evitare eventuali danni causati da rapida disidratazione cellulare, fino alla conseguenza estrema della mielinolisi centrale pontina. La raccomandazione è di contenere entro 8-10 mEq/L l'incremento della natremia nell'arco delle 24 ore (2).

Di recente nel nostro paese è stato autorizzato l'uso di un antagonista del recettore V2 dell'ADH, tolvaptan, per il trattamento dell'iponatremia secondaria a SIADH. Il tolvaptan, che appartiene alla nuova classe di molecole denominate nel loro insieme vaptani, si differenzia dai diuretici classicamente utilizzati per l'interessante e specifica capacità di determinare esclusiva escrezione di acqua (azione acquaretica). L'efficacia del tolvaptan è stata dimostrata ad esempio in due *trial* multicentrici di fase 3, randomizzati, condotti in doppio cieco *vs.* placebo (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 and 2, SALT 1-2) (4), in cui un totale di 448 pazienti è stato trattato per 30 giorni (15-60 mg/die per os), e successivamente confermata dallo studio SALTWATER, in cui 111 pazienti sono stati trattati per un tempo medio di quasi 2 anni (5). Nell'algoritmo terapeutico per il trattamento delle iponatremie secondarie a SIADH, il tolvaptan trova indicazione nelle forme asintomatiche o lievemente sintomatiche, in sostituzione della restrizione dell'apporto di liquidi, e nelle forme moderatamente sintomatiche, in sostituzione dell'infusione di soluzione salina ipertonica. Nelle forme più severamente sintomatiche, l'impiego della salina ipertonica rimane invece il *gold standard.* L'esperienza finora raccolta indica che il tolvaptan può avere una finestra efficace di impiego anche nelle forme di iponatremia secondaria a SIADH paraneoplastica, con durata di utilizzo variabile a seconda delle diverse situazioni cliniche.

Bibliografia

1. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1967, 42: 790-806.
2. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Endocrinol Invest 2010, 33: 671-82.
3. Thompson CJ. Hyponatraemia: new associations and new treatments. Eur J Endocrinol 2010, 162 Suppl 1: S1-3.
4. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006, 355: 2099-112.
5. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010, 21: 705-12.

Sindrome di Cushing

Antonio Stigliano
Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Sant'Andrea, "Sapienza" Università di Roma

La sindrome di Cushing di natura paraneoplastica (CPN) rappresenta circa il 10% dei casi di ipercortisolismo. La malattia è da ricondursi, nel 50-60% dei casi, al carcinoma polmonare a piccole cellule e al carcinoide bronchiale, considerate entrambe neoplasie neuroendocrine. Altre cause sono rappresentate dal carcinoide pancreatico, dal carcinoide timico, dal carcinoma midollare della tiroide e dal feocromocitoma (1). In una percentuale compresa tra il 12-38% dei casi si tratta di tumori occulti, la cui eziopatogenesi è legata alla secrezione, da parte del tumore, di ormone adrenocorticotropo (ACTH), del fattore di rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (CRH) e di altri peptidi, responsabili dell'aumento dei livelli di cortisolo (2).

Contrariamente alla SIADH e all'ipercalcemia, i segni e i sintomi clinici esordiscono prima della diagnosi della neoplasia (2). Allo stesso modo la recidiva della sindrome può precedere la recidiva della patologia causale. Le caratteristiche cliniche sono perlopiù condiziona-

te dal livello di cortisolemia piuttosto che dalla durata. Esse sono caratterizzate da astenia per la miopatia degli arti, assottigliamento e iperpigmentazione della cute, ecchimosi, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico, psicosi e aumento di peso con distribuzione adiposa centrale, evento quest'ultimo meno comune rispetto alla sindrome di Cushing non paraneoplastica, infezioni locali e sistemiche, osteopenia e osteoporosi (3).

Al quadro clinico caratteristico, si associano valori elevati di cortisolo plasmatico, urinario e salivare. Elemento distintivo è tradizionalmente rappresentato dagli elevati valori di ACTH e dall'ipokaliemia, comune a circa il 70% di pazienti con CPN. In circa il 60% dei pazienti affetti da CPN si dimostrano concentrazioni di ACTH > 200 ng/L, tuttavia non esiste un cut-off definito per la diagnosi differenziale con la malattia di Cushing (MC). La diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente viene affidata ai test dinamici, i quali si basano sulla parziale responsività degli adenomi ipofisari al feed-back negativo esercitato dai glucocorticoidi, contrariamente a quanto si verifica nel CPN (2). I test più comunemente usati sono il test con CRH in associazione o meno con la desmopressina e il test ad alte dosi di desametasone. Il test di stimolo con CRH provoca un aumento dei valori di ACTH (> 35% con CRH ovino; > 105% con CRH umano) e di cortisolo (> 20% con CRH ovino; > 14% con CRH umano) nei pazienti affetti da MC, mentre nei pazienti con CPN la risposta è sostanzialmente piatta. Il test con desametasone ad alte dosi capace di inibire i livelli di cortisolo plasmatici e urinari in misura superiore al 50% è generalmente indicativo di MC, anche se in una percentuale minore di casi l'inibizione è presente anche nei casi di CPN. Nel CPN, il test alla desmopressina è purtroppo gravato da una percentuale di circa il 40% di falsi positivi (4).

Il cateterismo bilaterale dei seni petrosi con la stimolazione con CRH rappresenta un passaggio successivo nell'iter diagnostico differenziale dell'ipercortisolismo ACTH-dipendente: un rapporto basale seno petroso-periferia maggiore di 2.0 e maggiore di 3.0 dopo stimolo con CRH o desmopressina sono indicativi di MC. Al contrario, nel CPN, il rapporto seno-periferia è inferiore a 2.0 sia in condizioni basali che di stimolo (4). Altri marcatori biochimici, comuni alle forme neuroendocrine paraneoplastiche e utili nella diagnostica differenziale sono rappresentati da: calcitonina, gastrina, acido vanilmandelico, catecolamine urinarie, βhCG, α-fetoproteina, antigene carcinoembrionario (CEA), enolasi neurono-specifica (NSE) ed altri (2).

La diagnostica per immagini affidata alla TC o alla RMN non sempre riesce a dirimere l'origine della neoplasia. Infatti, in percentuali comprese tra l'8 e il 50%, queste metodiche, falliscono nell'identificazione del tumore. La scintigrafia con ^{111}I-octreotide (Octreoscan) può in alcuni casi aumentare il potere di risoluzione o può essere di importante complementarietà alle metodiche radiologiche precedenti. Come dato indiretto, è spesso (in circa il 40% dei casi in media) osservabile nelle forme paraneoplastiche una franca iperplasia surrenalica bilaterale con la TC o la RMN. Confondono il quadro le forme di iperplasia surrenalica nodulare o macronodulare, poiché esse sono osservabili nella stessa percentuale (10% circa) nelle altre forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente (2).

Il gold standard della terapia consiste nella rimozione chirurgica della neoplasia che innesca e alimenta la sindrome paraneoplastica (1,2). Tuttavia, nei casi in cui la neoplasia rimanga occulta, la strategia terapeutica consiste nell'inibizione della secrezione di cortisolo. Questa si può realizzare attraverso l'impiego di molecole a differente azione farmacologica: il mitotano, farmaco ad azione adrenolitica, è un inibitore del complesso enzimatico del citocromo P450, impiegato nella terapia del carcinoma corticosurrenalico; il chetoconazolo, farmaco anti-micotico, inibitore della 17-idrossilasi e della 11-β-idrossilasi, offre generalmente una migliore tolleranza specialmente se impiegato a basso dosaggio. La somministrazione di questi farmaci è gravata da effetti collaterali particolarmente importanti specie a livello gastroenterico e neurologico. La terapia, merita quindi, un attento monitoraggio relativamente alla funzione epatica, a quella del sistema nervoso centrale, all'equilibrio idroelettrolitico (5).

L'etomidate, anestetico ipnotico non-barbiturico, agisce per inibizione della 11-β-idrossilasi e trova il suo impiego nel controllo della ipercortisolemia severa. Ha il vantaggio di poter essere somministrato per via parenterale, ma anch'esso è gravato da effetti collaterali importanti a carico dell'apparato cardiovascolare e del SNC.

Il razionale dell'utilizzazione degli analoghi della somatostatina e degli agonisti della dopamina risiede nell'identificazione dei relativi recettori somatostatinergici e dopaminergici in alcuni tumori responsabili della sintesi di ACTH. Questi farmaci sono impiegati da soli o in combinazione con gli inibitori della steroidogenesi (2).

Il mifepristone, capace di competere con il recettore dei glucocorticoidi, trova posto nel trattamento del CPN, sebbene il suo impiego sia ancora riservato per uso compassionevole (2).

I farmaci anti-ipertensivi e i diuretici vengono impiegati come sintomatici.

La surrenectomia bilaterale rimane un'opzione terapeutica alternativa, qualora il trattamento con la terapia medica risulti inefficace o poco tollerato dal paziente o nei casi in cui il tumore primitivo rimanga occulto dopo un lungo periodo di follow up (2,3).

Bibliografia

1. Teves DA. Clinical approach of Cushing sindrome resulting from ACTH producing metastatic neuroendocrine tumor. Endocrinologist 2005, 15: 401-4.
2. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010, 11: 117-26.
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010, 85: 838-54.
4. Meier CA, Biller BMK. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 1997, 26: 741-62.
5. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. Pituitary 2002, 5: 77-82.

Ipoglicemia paraneoplastica

Antonino Mafodda, Alessia Scarfia, Paola Vitale, Dario Giuffrida
Unità Operativa di Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo, Viagrande (Catania)

Una sindrome paraneoplastica endocrino-metabolica nota e sufficientemente descritta è rappresentata dall'ipoglicemia, in cui i livelli di glucosio ematico a digiuno sono inferiori a 50 mg/dL. Negli individui sani i livelli di glucosio nel sangue, a digiuno, generalmente non scendono al di sotto dei 70 mg/dL.

L'ipoglicemia presenta due categorie di manifestazioni cliniche: la sintomatologia adrenergica, che comporta sudorazione, irritabilità, tremori, astenia, palpitazioni e senso di fame attribuiti all'aumento dell'attività simpatica e al rilascio di adrenalina; le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale comprendono stato confusionale, comportamento inappropriato (che può essere confuso con uno stato di ebbrezza), disturbi visivi, stupor, coma, accompagnato frequentemente da ipotermia e convulsioni, prodotte dall'insufficiente apporto di glucosio al cervello (neuroglicopenia).

La sintomatologia adrenergica compare di solito in seguito a riduzioni della glicemia acute e meno marcate di quelle che causano l'insorgenza di manifestazioni a carico del SNC, con livelli plasmatici di glucosio molto variabili tra i diversi individui. In genere la sintomatologia più grave si manifesta con livelli di glicemia < 40 mg/dL.

L'ipoglicemia paraneoplastica può essere causata da almeno tre meccanismi fisiopatologici:

1. iperinsulinismo conseguente a produzione di sostanze insulino-simili;
2. aumentata deplezione conseguente ad eccessivo consumo di glucosio da parte del tumore;
3. ipoglicemia da stimolazione o reattiva.

Iperinsulinismo conseguente a produzione di sostanze insulino-simili

Per le neoplasie delle isole pancreatiche la causa dell'ipoglicemia è dovuta alla secrezione non regolata ed eccessiva di insulina. Gli insulinomi, rappresentano infatti una causa di ipoglicemia paraneoplastica. Più del 90% di insulinomi sono considerati benigni e solo il 10% di essi ha caratteri di malignità, a cui generalmente si associano le forme più gravi di ipoglicemia.

Aumentata deplezione conseguente ad eccessivo consumo di glucosio da parte del tumore

Nel siero di pazienti con ipoglicemia paraneoplastica sono stati riscontrati diversi peptidi ad alto e basso peso molecolare, detti insulino-simili (Insulin-like Growth Factor (IGFs) I e II). Questi peptidi hanno notevole omologia con l'insulina ed esplicano la loro attività biologica legandosi a specifici recettori. La produzione del peptide insulino-simile anomalo (IGF-II di grandi dimensioni), che non si lega alle proteine plasmatiche cui normalmente dovrebbe legarsi, determina l'aumento di IGF-II libero che causa una ridotta secrezione di GH con conseguente ipoglicemia. Questo meccanismo potrebbe rappresentare la causa di insorgenza dell'ipoglicemia nei pazienti affetti da neoplasie di grosse dimensioni. La maggioranza (60%) è rappresentata da tumori mesenchimali (mesotelioma, fibrosarcoma, neurofibrosarcoma), epatocarcinoma (20%), carcinomi del surrene (6%), carcinomi del tratto gastroenterico (5%) e carcinomi anaplastici ad origine sconosciuta.

Ipoglicemia da stimolazione reattiva

È conseguente a disturbi dell'alimentazione, quali si riscontrano nei pazienti gastrectomizzati, più frequentemente dopo interventi chirurgici tipo Billroth II. Può rappresentare anche una manifestazione tardiva (2-3 ore dopo) della Dumping Syndrome.

L'ingestione orale di glucosio in genere è sufficiente a risolvere la sintomatologia adrenergica acuta e le manifestazioni precoci a carico del sistema nervoso centrale. La terapia dell'ipoglicemia neoplastica, ove è possibile, è costituita dalla rimozione chirurgica della lesione. Se il tumore non è resecabile completamente, è voluminoso e a lento accrescimento, il trattamento è palliativo e può consistere in varie modalità terapeutiche quali: debulking chirurgico, radioterapia e chemioterapia. La produzione di IGF-II da parte del tumore può essere ridotta tramite un analogo octapeptidico della somatostatina, l'octreotide, che ha un'azione simile ma una durata d'azione prolungata. Poiché inibisce le secrezioni endocrine dello stomaco, dell'intestino e del pancreas (gastrina, glucagone, VIP ed insulina), l'octreotide ha un effetto sintomatico benefico anche nei pazienti con ipoglicemia da carcinoide e negli insulinomi. Un altro farmaco che viene utilizzato per controllare l'iperinsulinemia nei pazienti con tumori pancreatici insulino-secernenti è il diazossido, che inibisce direttamente la secrezione di insulina attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici. Alternativamente, possono essere impiegati corticosteroidi, glucagone e somatostatina. In presenza di sintomi gravi o qualora il paziente non possa assumere glucosio per via orale, può rendersi necessario il ricorso all'infusione di 50 o 100 mL di soluzione glucosata a concentrazioni diverse.

Bibliografia

- G Bonadonna, Robustelli Della Cuna G. Oncologia Medica 2007.
- Harrison's. Principi di medicina Interna 17ª Edizione.
- Goodman HM. Basic Medical Endocrinology 2003.
- Monaco F. Endocrinologia Clinica 2001.

Take-home messages

Salvatore Maria Corsello, Vincenzo Di Donna, Pietro Locantore

Unità operativa di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'**ipercalcemia**, frequente nei pazienti neoplastici, è dovuta ad aumentato riassorbimento osseo con conseguente rilascio di calcio attraverso tre meccanismi: metastasi osteolitiche; secrezione ectopica di PTH o frammenti PTH-simili (PTHrP); produzione di 1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo). La causa più comune di ipercalcemia nei pazienti affetti da tumore non metastatico è la secrezione di PTHrP (80% circa), espresso in vari tessuti e con azione simile al PTH. I tumori maggiormente responsabili sono i carcinomi polmonari, a cellule squamose di testa e collo, renali, vescicali, mammari, ovarici, i tumori neuroendocrini e i linfomi non Hodgkin. In questa condizione la secrezione endogena di PTH nativo è soppressa, per cui le concentrazioni sieriche sono ridotte. Sono possibili tuttavia casi con secrezione ectopica di PTH con livelli di ormone ampiamente dosabili. La diagnosi può essere confermata con il dosaggio dei PTHrP, i cui livelli però non sono routinariamente misurati. Attualmente non sono disponibili farmaci inibenti la produzione e/o il rilascio di PTHrP e la terapia è quella dell'ipercalcemia. L'aumentata produzione di calcitriolo è causa di ipercalcemia associata ai linfomi; è stata descritta inoltre in rari casi di disgerminomi ovarici. L'aumento di calcitriolo è dovuto alla produzione extra-renale PTH-indipendente, ad opera di linfociti trasformati, macrofagi o entrambi. I livelli di PTH sono anche in questo caso ridotti. L'ipercalcemia risponde in tale condizione alla terapia steroidea.

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (**SIADH**) è un disordine caratterizzato da una ridotta escrezione di acqua con conseguente iponatremia, causate da una produzione di ADH non correlata ai livelli di osmolalità plasmatica. Tale sindrome dovrebbe essere sospettata in pazienti con iponatremia, osmolalità plasmatica < 280 mosmol/kg, osmolalità urinaria > 100 mosmol/kg, con una sodiuria generalmente > 30-40 mEq/L, normali livelli di potassio ed equilibrio acido-base. Spesso si hanno altri segni di emodiluizione come, ad esempio, bassi livelli plasmatici di acido urico. Numerose sono le cause di SIADH, non neoplastiche (disturbi del SNC, farmaci, chirurgia maggiore, iposurrenalismo, ipotiroidismo, malattie polmonari, infezione da HIV, idiopatica, ereditaria) e legate a tumori. La produzione ectopica di ADH da parte di una neoplasia è spesso sostenuta da carcinoma polmonare a piccole cellule, neoplasie gastrointestinali, tumori della testa-collo e tumori cerebrali. La terapia prevede essenzialmente la restrizione dell'apporto idrico (< 800 mL/die), la correzione dell'iponatremia con soluzione salina isotonica od ipertonica evitando un rialzo troppo rapido della livelli di sodiemia, eventualmente associata ad un diuretico dell'ansa, l'uso di antagonisti recettoriali della vasopressina (vaptani).

La sindrome di **Cushing** da secrezione ectopica di ACTH è sostenuta da neoplasie (prevalentemente carcinoidi) polmonari, gastrointestinali e timiche. Essa è caratterizzata da aumento dei livelli di cortisolo alle ore 23 e della cortisoluria, da valori non soppressi di cortisolemia dopo test di inibizione con desametasone sia a basse che ad alte dosi, mancata risposta allo stimolo con CRH. Solitamente i livelli di ACTH sono francamente elevati, l'ipokaliemia è marcata e la presentazione clinica è spesso severa (sebbene influenzata dalla malattia di base e dall'epoca di insorgenza). Per la diagnosi di localizzazione ci si può avvalere di tecniche di imaging morfologiche (TAC e RMN) e morfofunzionali, in particolar modo della scintigrafia con l'^{111}In-pentetreotide (Octreoscan) o PET con ^{68}Gallio, potendo essere espressi sulla superficie cellulare di tali neoplasie i recettori per la somatostatina. Molto più rari e di difficile diagnosi sono i casi sostenuti da secrezione ectopica di CRH. La terapia del-

la sindrome di Cushing da ACTH ectopico è volta da una parte al controllo della malattia oncologica (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, analoghi della somatostatina) e dall'altra a contrastare l'ipercortisolismo (ketoconazolo, mitotane, surrenectomia bilaterale).

L'**ipoglicemia** paraneoplastica, infine, può essere causata da diversi tumori derivati da cellule extra-insulari. La causa principale è la produzione di peptidi IGF-II simili, raramente IGF-I simili o insulina. Altre cause meno frequenti includono la produzione di anticorpi anti-insula pancreatica. I tumori più spesso coinvolti sono neoplasie mesenchimali, fibromi, carcinoidi, mielomi, linfomi, tumori epatici e colorettali. La diagnosi, sospettabile nel caso di ipoglicemia spontanea e malattia neoplastica, è di esclusione. Inoltre, in contrasto con le ipoglicemie iperinsulinemiche, i pazienti con ipoglicemia IGF-indotta mostrano valori di glicemia, insulina e peptide-C ridotti. Il dosaggio delle molecole IGF-I e II simili non è disponibile routinariamente. La terapia mira a correggere e prevenire l'ipoglicemia e a controllare la malattia di base. Si utilizzano carboidrati per os, soluzione glucosata per via endovenosa, in emergenza glucagone per via parenterale (0.5-1.0 mg). Sono stati utilizzati con successo anche glucocorticoidi, diazossido e somministrazione cronica di glucagone.

Bibliografia

- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005, 352: 373.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007, 356: 2064.
- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010, 11: 117-26.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 709.

Aula 6

Autocontrollo glicemico strutturato: costi vs benefici

Autocontrollo e diabete: i presupposti

Nicoletta Musacchio

Unità Operativa di Direzione Integrazione Cure Primarie e Specialistiche;
Centro di Attenzione al Diabetico, Cusano Milanino, Azienda Ospedaliera ICP, Milano

Il diabete è certamente una delle più comuni e frequenti malattie croniche e come in tutti i casi di questo tipo di patologia è ormai noto che l'ostacolo principale ad un corretto approccio clinico e soprattutto, al conseguimento di un'efficace prevenzione delle complicanze, è legato anche all'aderenza fedele e continua alla terapia. La cura, nella cronicità, necessita una disciplina quotidiana, richiede tempo ogni giorno, interferisce con la vita "di tutti i giorni" e richiede un "cambiamento" dello stile di vita di ogni singolo paziente. L'assunzione regolare di un farmaco, la percezione di modifiche dello stato di salute, la certezza di un progressivo peggioramento rappresentano un freno alla capacità di proiettarsi nel futuro, che gioca un ruolo importante in tutti i processi di cambiamento e di adattamento a nuove situazioni. Tutto ciò sta a significare che il paziente deve affrontare, insieme al suo medico, un percorso che lo convinca a curarsi e nel contempo trovare strumenti che lo aiutino a conoscere e saper agire nei confronti del diabete, tanto da arrivare ad assumersi e condividere la *responsabilità* della terapia e del suo nuovo stato di salute.

In questo delicato percorso assistenziale, l'autocontrollo glicemico si inserisce come *un'arma strategica essenziale per attuare uno schema di terapia ragionata e ragionevole, perché studiata ad hoc per e con ogni singolo paziente.* Infatti, i valori glicemici possono essere utilizzati sia dal medico che dal paziente, consentono una comunicazione bidirezionale medico-paziente aperta e onesta. In altri termini, il diario diventa un formidabile strumento che permette l'incontro, lo scambio, la reciproca conoscenza, l'inizio ed il rafforzamento di una relazione terapeutica efficace. Ma soprattutto, nello specifico, rende possibile il controllo ed il raggiungimento di obiettivi personalizzati, permettendo il miglioramento non solo della malattia, ma anche della convivenza con il diabete.

L'autocontrollo permette al medico di:

- stabilire i livelli glicemici migliori possibili da raggiungere e mantenere per *ogni singolo* paziente;
- fornire raccomandazioni per la terapia;
- valutare l'efficacia della terapia impiegata e l'impatto delle abitudini alimentari e di vita sul compenso glicemico;
- istruire il paziente ad interpretare i valori glicemici e ad intervenire per modificarli, sia in condizioni ordinarie sia in condizioni particolari (episodi acuti, malattie intercorrenti, assunzione di farmaci in grado di influenzare la glicemia);
- modificare il piano terapeutico in rapporto a variazioni dell'attività fisica o in rapporto a particolari esigenze;
- identificare situazioni a rischio, per esempio possibili crisi ipoglicemiche notturne e/o inavvertite, e pianificare le strategie per il riconoscimento e l'intervento.

L'autocontrollo permette al paziente di:

- affrontare e scegliere modifiche dell'alimentazione e dell'attività fisica con appropriate variazioni della terapia;
- identificare e trattare le urgenze (es. ipoglicemia soprattutto se inavvertite);
- prevenire e/o controllare episodi di scompenso (glicemia molto elevata e/o comparsa di chetoni nelle urine);
- gestire efficacemente situazioni a rischio (malattie intercorrenti come ad es. un' influenza);
- correggere in tempo reale eventuali errori;
- gestire la terapia con appropriatezza.

Ma soprattutto permette al paziente di diventare artefice e protagonista del percorso di cura, perché consapevole e capace di negoziare con il medico scelte che tengano conto delle sue esigenze di vita oltre che quelle del suo diabete.

L'autocontrollo permette al paziente di:

- *capire perché sta male*: visualizzare una glicemia elevata, nonostante l'assenza di sintomi e la sensazione di benessere, permette di prendere coscienza di una reale alterazione che necessita un intervento correttivo. Riflettere su dati precisi porta ad identificare nella glicemia il mio vero nemico ed a superare più facilmente il senso di colpa e di diversità che si genera al momento della diagnosi.
- *rendersi conto di come va il controllo*: la modifica dei valori glicemici dimostra che la cura è efficace, permette di identificare le situazioni a rischio ed aiuta a risolverle e prevenirle. Imparo a scegliere obiettivi semplici ed accessibili, a negoziare e scegliere il problema da risolvere, ma soprattutto capisco che posso *migliorare sbagliando.*
- *Imparare ad "aggiustare il tiro"*: posso esprimere e patteggiare con il medico tra le mie necessità e quelle della malattia, sperimentare soluzioni alternative; sentirmi "artefice" di scelte condivise.
- *Sentirsi libero di agire*: acquisire la consapevolezza di essere in grado di governare, seppur guidato, il mio controllo glicemico.

Appare evidente,da quanto sin qui esposto, che l'autocontrollo si inserisce come risorsa irrinunciabile in ogni momento del nostro proces-

so di cura inteso nella sua globalità. Ci permette di prendere “possesso”, analizzare, misurare, interpretare, scegliere, verificare, modificare, in qualche modo “toccare”, entrare in contatto con il paziente ed il suo diabete.

In particolare, poi, in questo momento in cui sempre di più si parla di pandemia diabete, l’autocontrollo può rappresentare uno strumento di primaria importanza nella cura. Infatti, aumentando il numero assoluto delle persone con diabete, aumenta inevitabilmente la richiesta di prestazioni specialistiche: il mancato incremento delle risorse che dovrebbe essere contemporaneo all’aumento delle richieste, mette in crisi il modello assistenziale in atto, caratterizzato da visita periodiche programmate presso le strutture specialistiche. L’intervallo tra un controllo e l’altro è inevitabilmente diventato tale da non garantire un’adeguata valutazione periodica del paziente e quindi la prevenzione delle complicanze croniche. Non solo, ma diventa quasi impossibile mettere in pratica una terapia aggressiva del diabete tipo 2, intensificando la terapia non appena vi sia anche un modesto peggioramento del controllo metabolico. Diventa così necessario progettare un’evoluzione del modello assistenziale in atto, ed acquista sempre maggiore valore la partecipazione della persona con diabete al suo percorso ed alla sua cura. In questa logica, la centralità della persona non ha solo un significato etico, ma diventa l’elemento essenziale per il successo dell’intero processo di cura. *Infatti, l’empowerment del paziente, inteso come autonomizzazione del paziente nei confronti della malattia e della terapia, rappresenta l’unico strumento che assicura al paziente la consapevolezza, prima del suo stato patologico poi del suo controllo. Noi siamo certi che, trasformando la persona con diabete da soggetto passivo ad attivo, si ottenga un paziente in grado di gestire, controllare ed in qualche modo co-governare il suo intero processo di cura.* In questa logica c’è un solo strumento in grado di garantire indicatori certi sull’andamento del processo di cura e permetta di agire in sicurezza: l’autocontrollo, che a maggior ragione diventa strumento centrale di ogni serio approccio al paziente diabetico.

Bibliografia

- Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et al. Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabet Med 2000, 17: 755-61.
- Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2000, 4: i-iv, 1-93. Full text – Chapter 4.
- ACP Journal Club 2001, 134: 3.
- Piette JD, Glasgow RE. Education and home glucose monitoring. In Evidence-Based Diabetes Care. Eds Gerstein HC, Haynes RB. 2001 BC Decker Inc, Hamilton – London: pp 207-51.
- Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001, 24: 979-82.
- Evans JM, Newton RW, Ruta DA,. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. BMJ 1999, 319: 83-6.
- Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. Diabetes Care 2001, 24: 1870-7.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. Am J Med 2001, 111: 1-9.
- Scorpiglione N, El-Shazly M, Abdel-Fattah M, et al. Epidemiology and determinants of blood glucose self-monitoring in clinical practice. Diabetes Res Clin Pract 1996, 34: 115-25.
- Kennedy L. Self-monitoring of blood glucose in Type 2 Diabetes. Time for evidence of efficacy. Diabetes Care 2001, 24: 977-8.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. N Engl J Med 2000, 324: 1878-86.
- Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? N Engl J Med 2000, 324: 1907-9.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2002, Position Statement: Tests of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care 2002, 25: s97-9.
- Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. Diabetes Care 2001, 24: 2023-9.
- International Diabetes Federation, European Region. A desktop guide for Type 2 Diabetes 1999.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 1995, 18: 896-909.
- Assal JP, Lacroix A. La technique des objectifs dans la prescription médicale et l’enseignement aux malades. In L’approche par les objectifs en pédagogie. Education permanente 1986, 85: 137-52.
- Lacroix A, Jacquemet S, Assal JP. Patients’ experiences with their disease: learning from the differences and sharing the common problems. Patient Educ Couns 1995, 26: 301-12.

Come e quando

Riccardo Candido
Trieste

Contributo non pervenuto

Rapporto costo/efficacia

Olga Disoteo
Milano

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Alessandro Scorsone
Palermo

Casi Clinici
h. 10.15-11.30

Aula 1
Quando i dati di laboratorio traggono in inganno

Corinna Brangani
Verona

La patologia tiroidea è la più frequente tra le patologie endocrine e colpisce circa il 5-10% della popolazione generale. I test di laboratorio per la valutazione della funzione tiroidea sono, pertanto, tra i più comuni nella pratica clinica. I risultati di tali test dovrebbero essere interpretati alla luce di una chiara comprensione della fisiopatologia e della storia naturale della patologia sospetta. Infatti, il decorso delle patologie tiroidee è spesso dinamico (i.e. tiroidite post-partum) e i test di laboratorio colgono invece la funzionalità tiroidea in un determinato istante. Inoltre, non sempre le alterazioni dei test di laboratorio riflettono la presenza di una reale disfunzione tiroidea: sono noti farmaci e patologie che influenzano il trasporto e/o il metabolismo degli ormoni tiroidei. Inoltre, in alcune situazioni i pazienti risultano clinicamente eutiroidei nonostante la presenza di alterazioni dei test laboratoristici. Al contrario, in presenza di una reale disfunzione tiroidea alcuni test possono risultare nei limiti di norma. Spesso sono, quindi, necessari ulteriori test di laboratorio per effettuare una diagnosi corretta. Per meglio comprendere come i dati di laboratorio possano essere fuorvianti verranno presentati alcuni casi clinici emblematici.

Il primo caso riguarda un uomo di 36 anni affetto da tiroidite di Hashimoto, esordita tre anni prima con le manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo, che si presenta per il riscontro di elevati valori di tireotropina, una elevata concentrazione di tiroxina libera ed una concentrazione di triiodiotironina nei limiti di norma, in assenza di segni e sintomi riconducibili all'ipotiroidismo. Nel corso degli anni il paziente era stato trattato con dosi progressivamente maggiori di L-tiroxina per la persistenza di sintomi riconducibili all'ipotiroidismo e per la persistenza di concentrazioni elevate di tireotropina.

In considerazione dei dati clinici e laboratoristici, è stata supposta un'interfenza dei metodi laboratoristici ed è stato eseguito il dosaggio della tiroxina libera con il metodo della dialisi all'equilibrio, che ha rivelato bassi valori di tiroxinemia. È stata pertanto incrementata la posologia della terapia con levo-tiroxina con l'aggiunta di una supplementazione di triiodotironina. Ciò ha determinato una normalizzazione dei valori di tireotropina e di tiroxinemia.

In circa il 40% dei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto è stata documentata la presenza di un titolo rilevabile di anticorpi anti-ormone tiroideo. Qualora vengano utilizzati i metodi di dosaggio immunometrici, tali anticorpi possono determinare delle interferenze, dando luogo a false elevazioni della tiroxinemia. Possono inoltre aumentare la clearance dell'ormone tiroideo ed interferire con la posologia della terapia sostitutiva, determinando un fabbisogno di ormone tiroideo largamente superiore a quello valutato sulla base del peso corporeo. In tali casi può rendersi necessaria anche la somministrazione di triiodotironina per raggiungere la condizione di eutiroidismo.

Il secondo caso riguarda un uomo di 56 anni ricoverato in unità di terapia intensiva. Il paziente era stato ricoverato 3 settimane prima per essere sottoposto ad un intervento di by-pass aorto-coronarico in elezione. In seguito alla comparsa di una severa polmonite post-operatoria, per cui si era resa necessaria la somministrazione di una terapia antibiotica per via endovenosa, il paziente è stato re-intubato la settimana successiva all'intervento. A due giorni di distanza dall'estubazione e nonostante la sospensione dei farmaci sedativi, il paziente era soporoso. I test di funzione tiroidea documentavano valori di tireotropina ai limiti inferiori del range di normalità ed una tiroxinemia libera e triiodotironinemia entrambe diminuite. Nel sospetto di un ipotiroidismo centrale è stata richiesta una valutazione endocrinologica. All'esame obiettivo il paziente risultava assopito ma risvegliabile, presentava una ghiandola tiroidea di consistenza e volume normale, con riflessi osteotendinei normoevocabili. Le modificazioni della tiroide sono state interpretate come il risultato dell'adattamento della ghiandola stessa alla patologia extra-tiroidea. Pertanto, non è stata somministrata la terapia ormonale sostituitiva. Lo stato mentale del paziente nei 4 giorni successivi è migliorato ed è stato dimesso dalla unità di terapia intensiva. Circa 6 settimane più tardi i test di funzione tiroidea si sono normalizzati. Questo caso descrive in modo emblematico l'effetto delle malattie acute sulla funzione tiroidea (Euthyroid Sick Syndrome). Le modificazioni delle concentrazioni ormonali sono dovute ad una diminuzione dell'attività della 5'-desiodasi tipo II, con una ridotta conversione periferica della T_4 a T_3 (sindrome da bassa T_3). Ciò sembra possa essere finalizzato ad un risparmio metabolico. In genere l'entità della sindrome è in relazione alla gravità ma non al tipo della malattia extra-tiroidea. Nelle forme più gravi si ha anche una diminuzione di FT_4, con aumento rT_3. Infatti, in caso di malattia prolungata, si riscontra un aumento del metabolismo periferico della T_4.

Il terzo caso riguarda una ragazza di 25 anni, sottoposta a tiroidectomia totale e successiva terapia ablativa con Iodio-131 per un carcinoma papillare con metastasi ad un linfonodo laterocervicale destro. La scintigrafia corporea post-dose ablativa non documentava malattia residua. La paziente era stata posta in trattamento con L-T4 a dosi soppressive. Nei 2 anni successivi all'intervento la tireoglobulina basale e stimolata erano risultate indosabili e l'ecografia del collo risultava negativa. Successivamente, i livelli di tireoglobulina basali e dopo stimolo risultavano dosabili, con un andamento fluttuante dei valori. Tuttavia, l'ecografia del collo non documentava formazioni espansive con caratteristiche di recidiva. In considerazione dell'andamento fluttuante dei livelli di tireoglobulina e della negatività del riscontro ecografico, si è ipotizzata una interferenza da parte di anticorpi eterofili sui metodi di dosaggio immunometrici. Il campione è stato rianalizzato dopo trattamento con tubi contenenti agenti bloccanti gli anticorpi eterofili ed i livelli di tireoglobulina sono risultati indosabili. Gli anticorpi eterofili (HAb) possono legare antigeni animali e formare un "ponte" fra anticorpo di cattura e anticorpo di rilevazione, determinando una sovrastima della misurazione della tireoglobulina con metodi immunometrici. La sovrastima può portare all'effettuazione di trattamenti non necessari. Inoltre, è stata anche dimostrata la possibilità di una sottostima della tireoglobulina indotta da HAb, verosimilmente per interferenza diretta sugli anticorpi di cattura o di rilevazione, impedendo l'interazione tra antigene e anticorpo di cattura. La sottostima della misurazione della tireoglobulina può potenzialmente mascherare una recidiva.

Bibliografia

- Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. Endocrinol Metab Clin N Am 2007, 36: 579-94.
- Mitchell DR, Parvin AC, Gronowski AM. Rules-based detection of discrepancies between TSH and free T4 results. Clin Chim Acta 2003, 332: 89-94.
- Iervasi A, Iervasi G, Carpi A et al. Serum Thyroglobulin measurement: clinical background and main methodological aspects with clinical impact. Biomed

Pharmacother 2006, 60: 414-24.
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee. What should be done when thyroid function tests do not make sense? Clin Endocrinol 2011, 74: 673-8.
- Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody inteferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 3069-74.

Marlene Dall'Alda
U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Maschio, 67 anni.

Anamnesi patologica remota. Diabete mellito tipo 2 noto dal 1981 (età 39 anni) insulino-trattato, complicato da vascolopatia polidistrettuale e IRC allo stadio terminale, in dialisi peritoneale automatizzata (APD) dal 2003. Pregresso ictus cerebri. Ipertensione arteriosa. Distacco di retina OD nel 1991. Cardiopatia ischemica. Fibrillazione atriale cronica. Pregressa TVP arto inferiore sinistro, con posizionamento di filtro cavale.

Anamnesi patologica prossima. Prima di pranzo lo stick glicemico del paziente era pari a 150 mg/dL, per cui egli si somministrava le usuali 12 UI di insulina regolare. Nel pomeriggio lamentava malessere generale, tanto che veniva richiesto l'intervento del personale del 118, che riscontrava una severa ipoglicemia (29 mg/dL). Il paziente veniva sottoposto ad infusione di soluzione glucosata al 10% ed inviato al Pronto Soccorso. All'arrivo in PS si evidenziava una discordanza tra lo stick glicemico (168 mg/dL) e la glicemia di laboratorio (72 mg/dL).

Quesito: esistono condizioni che possono interferire con la lettura della glicemia mediante glucometro?

Cos'è la dialisi peritoneale? Metodica di trattamento dialitico alternativa all'emodialisi, che si basa sull'utilizzo della membrana peritoneale come filtro depurativo. Viene eseguita dal 10% circa dei pazienti con insufficienza renale in trattamento sostitutivo. È adatta ad essere eseguita a domicilio.

Materiale per la dialisi peritoneale:
- catetere peritoneale
- set di connessione
- sistemi di sacche

Tipi di soluzione per la dialisi peritoneale:
- classiche: glucosio – tampone lattato
- alternative: icodestrine 7.5%, aminoacidi 1%, glucosio – tampone bicarbonato

Come funzionano i glucometri? I glucometri attualmente in commercio si basano su 3 reazioni enzimatiche: glucosio-ossidasi, glucosio-deidrogenasi, esochinasi. I cofattori sono PQQ (pirrolo chinolina-equinone), NAD (nicotinamide-adenina-dinucleotide) e FAD (flavin-adenina-dinucleotide).

La misurazione della glicemia mediante glucometro risulta affidabile nei pazienti in dialisi peritoneale?

Aula 2
L'endocrinologo in terapia intensiva: quando ha un ruolo

Maria Grazia Iasella, Valentina Congedo
UO Medicina, Ospedale Veris Delli Ponti, Scorrano (LE)

CASO 1

Numerosi studi epidemiologici effettuati negli ultimi anni hanno chiaramente dimostrato che il diabete è un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, le cui manifestazioni cliniche, che comprendono la cardiopatia coronarica, l'ictus cerebrale e la malattia vascolare periferica, sono da due a quattro volte più frequenti tra i diabetici rispetto ai non diabetici.

È pertanto frequente per l'endocrinologo imbattersi in pazienti diabetici ricoverati in UTIC per sindrome coronarica acuta (SCA). In tali condizioni critiche è necessario effettuare uno stretto monitoraggio dei livelli glicemici ed intervenire adeguatamente, vista la stretta correlazione tra iperglicemia e mortalità (1). Questo intervento terapeutico richiede una collaborazione assidua tra il cardiologo e l'endocrinologo, coinvolgendo inoltre il personale infermieristico che deve essere istruito ad effettuare un monitoraggio glicemico continuo per gli opportuni interventi terapeutici.

Il caso clinico descritto riguarda un paziente diabetico di 53 anni, ricoverato in UTIC per un infarto acuto del miocardio. Il paziente ha un'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa, nota da circa 8 anni e diabete tipo 2 dall'età di 43 anni. Ha smesso di fumare da 3 mesi (era un forte fumatore dall'età di 20 anni). Nell'ultimo anno riferisce un incremento ponderale e un compenso glicemico non più ottimale (in terapia con Metformina 1500 mg/die e repaglinide 1 mg/die). Il paziente giunge nel reparto di cardiologia con dolore toracico e, dopo la diagnosi di IMA, viene sottoposto a trombolisi. Contemporaneamente viene effettuata terapia insulinica intensiva endovenosa per le 48 ore successive all'evento, mediante un protocollo infusionale simile a quelli utilizzati nello studio DIGAMI e Van den Berghe (1-2). La terapia insulinica endovenosa viene adeguata al fine di mantenere i valori glicemici al di sotto di 180 mg/dL, cercando di ridurre il rischio di ipoglicemia (3-4). Il paziente è stato poi trattato con terapia insulinica s.c. per i tre mesi successivi all'evento coronarico acuto e quindi rivisto in ambulatorio per eventuali cambiamenti terapeutici. Inoltre è stata intrapresa terapia con statine a dosaggi raccomandati nel post-infarto (5-6) e terapia anti-ipertensiva adeguata.

Bibliografia

1. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001, 345: 1359-67 e Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006, 354: 449-61.
2. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Amer Coll Cardiol 1995, 26: 57-65.
3. Moghissi E, et al. Consensus AACE/ADA 2009. Diabetes Care 2009, 32: 1344.
4. Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2009-2010.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001, 285: 1711-8.
6. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular out-

comes trials comparing intensive vs moderate statin terapy. J Am Coll Cardiol 2006, 48: 438-45.

CASO 2

Un uomo di 70 anni viene ricoverato nel reparto di Medicina Interna per la comparsa di brivido scuotente, seguito da ipertermia (TC 40°C) e scariche diarroiche. In anamnesi, si segnala ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica con angioplastica coronarica, diabete mellito di tipo 2, emicolectomia destra per carcinoma e splenectomia. Dopo qualche ora, il paziente sviluppa uno stato confusionale, con disorientamento temporo-spaziale e cianosi periferica, associata ad oligo-anuria e grave ipotensione, per cui, dopo posizionamento del catetere vescicale, viene trasferito presso l'Unità di Terapia Intensiva con la diagnosi di shock settico. Si posizionano catetere venoso centrale, sondino naso-gastrico, si eseguono gli esami radiologici, i prelievi ematochimici e le colture per la ricerca del focolaio di infezione. Si inizia, quindi, la fluido-rianimazione associata a vasopressori, con scarso miglioramento dello stato circolatorio; si istituisce prontamente la terapia antibiotica ad ampio spettro e si programma la prima seduta di emodialisi. Tra gli esami ematochimici, risultano valori "ridotti" di cortisolemia: viste le condizioni gravissime e le patologie presenti in anamnesi, si richiede la consulenza endocrinologica per valutare l'eventuale inizio della terapia cortisonica ev.

Commento. Lo shock settico è una condizione di stress che determina l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Nelle fasi iniziali, livelli "appropriati" di corticosteroidi, oltre a regolare la risposta infiammatoria, concorrono al mantenimento della contrattilità miocardica, dell'integrità endoteliale e del tono vascolare, con ripristino della sensibilità alle catecolamine. Essi, inoltre, modulano la cascata della coagulazione, inibendo l'aggregazione piastrinica e riducendo l'attività del fattore tissutale. Livelli troppo elevati o, viceversa, troppo bassi di cortisolo si associano, inmalattie critiche (CIRCI, critical illness-related corticosteroid insufficiency) un'attività corticosteroidea inadeguata rispetto alla gravità della malattia. L'incidenza dell'insufficienza surrenale nei pazienti in terapia intensiva è intorno al 20%, ma sale al 60% nei casi di shock settico. I meccanismi ezio-patogenetici alla base di questa sindrome non sono ancora completamente chiari, ma sembrano includere una diminuita produzione di CRH, di ACTH e/o di cortisolo, nonché una resistenza periferica mediata dalle citochine pro-infiammatorie (soprattutto TNFalfa e IL1). Tra le potenziali cause, si annoverano i farmaci, quali l'etomidate (anestetico usato in terapia intensiva), il ketoconazolo, la rifampicina, il mitotano, il danno vascolare, sia in senso emorragico che ischemico, del surrene o la recente sospensione della terapia cortisonica assunta cronicamente. È importante sospettare la CIRCI in quei pazienti con shock settico, che presentano un'ipotensione resistente alla terapia infusionale e in trattamento con alte dosi di vasopressori e/o con segni di coagulazione intravasale. Inoltre, alcune alterazioni ematochimiche, come l'ipoglicemia, l'ipercalcemia, l'eosinofilia possono essere indicative di insufficienza surrenale. Sono, tuttavia, ancora numerose le controversie riguardo alla diagnosi e alla terapia della CIRCI. Secondo le attuali linee guida elaborate nel 2008 dall'American College of Critical Care Medicine, la CIRCI può essere sospettata in presenza di valori random di cortisolo totale < 10 µg/dL o con un incremento del cortisolo dopo test con 250 µg di ACTH < 9 µg/dL. Nessun test dinamico è, tuttavia, considerato indispensabile per la diagnosi e, in particolare, il test di tolleranza all'insulina è assolutamente controindicato nei pazienti critici. Sebbene la misurazione del cortisolo libero rappresenti, a livello teorico, l'indagine di laboratorio più appropriata nelle malattie critiche, attualmente i metodi di dosaggio non sono comunemente diffusi e mancano valori di riferimento universalmente accettati. La scelta di iniziare una terapia cortisonica è, quindi, affidata al clinico, che ne valuterà, caso per caso, i potenziali benefici, quali la riduzione del dosaggio dei vasopressori, il miglioramento delle condizioni respiratorie, la riduzione dei giorni di degenza in terapia intensiva e della mortalità a breve termine, rispetto agli effetti collaterali, tra cui l'iperglicemia, la neuropatia, l'acidosi metabolica ipokaliemica e, soprattutto, l'immunosoppressione, con conseguente sviluppo di infezioni secondarie. La terapia consigliata è l'idrocortisone e.v. a dosi "moderate" (la cosiddetta "stress-dose"), ossia 200 mg/dL x 4 volte al giorno o come bolo di 100 mg, seguito dall'infusione continua a 10 mg/h. Quest'ultima modalità è preferibile per un controllo migliore della glicemia. L'aggiunta del fluoridrocortisone è opzionale, mentre è sconsigliato l'uso del desametasone, in sostituzione all'idrocortisone. La terapia con idrocortisone deve essere mantenuta a dose piena per almeno 7 giorni e, comunque, fintanto che non si abbia un miglioramento delle condizioni generali; successivamente, è consigliabile proseguire i corticosteroidi a dosi scalari per alcuni giorni, per evitare un possibile rebound della risposta infiammatoria alla sospensione della terapia.

Bibliografia

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008, 36: 1937-49.
2. Cohen R. Use of corticosteroids in septic shock. Minerva Anestesiol 2011, 77: 190-5.
3. Annane D. Defining critical illness-related corticosteroid insufficiency: one step forward! Crit Care Med 2010, 38: 721-2.
4. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. Chest 2009, 135: 181-93.

Aula 5
MODY: diagnosi e terapia

Caso clinico: un ragazzo diabetico che non necessita di terapia insulinica

Angelo Lauria
Area di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Campus Bio-Medico, Roma

Con il termine "diabete mellito" si identifica un gruppo eterogeneo di malattie, accomunate dall'iperglicemia cronica, che differiscono per patogenesi, quadro clinico e risposta al trattamento dietetico e farmacologico. Pertanto, la diagnosi differenziale di vari tipi e forme di diabete è di grande importanza pratica. Questo è particolarmente vero per le forme monogeniche di diabete, tra cui il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Il MODY, disordine monogenico con ereditarietà autosomica dominante ad alta penetranza, estrema variabilità fenotipica e decorso non ingravescente, è caratterizzato da precoce insorgenza (infanzia, adolescenza, inizio età adulta) e raramente da insulino-dipendenza. Identificare correttamente il MODY ha importanti implicazioni per il trattamento, lo *screening* delle complicanze croniche, il *follow-up* dei disordini extra-pancreatici associati, e l'identificazione di familiari affetti o a rischio. Anche per questo è importante identificare quanto più precocemente possibile

una forma di MODY, ponendola in diagnosi differenziale con il diabete di tipo 1 che si riscontra con maggiore facilità nel soggetto giovane, ma che presenta poi un iter terapeutico e prognostico ben diverso. Tuttavia la maggior parte dei casi di MODY resta misconosciuta e continua ad essere classificata erroneamente nelle due forme più frequenti di diabete, il tipo 1 o il tipo 2. Tutto ciò è esemplificato nel presente caso clinico.

Andrea è un ragazzo di 18 anni con familiarità positiva per diabete mellito (la madre assume terapia ipoglicemizzante orale sin dalla giovane età); riferisce abitudine al fumo (3 sigarette al giorno) e attività fisica regolare e intensa. Se si eccettua un episodio di ipoglicemia a 11 ore dalla nascita (trattato con infusione di glucosata per 36 ore), in anamnesi non si rileva nulla di significativo fino a luglio 2010, quando viene ricoverato per il riscontro occasionale di iperglicemia a digiuno (187 mg/dL).

All'ingresso in reparto il paziente si presenta in buone condizioni generali; peso 68 kg, altezza 1.73 m, BMI 22.7 kg/m^2; obiettività cardiaca, toracica e addominale nei limiti di norma; genitali esterni di tipo maschile normoconformati puberi; esame neurologico nella norma.

Oltre all'iperglicemia, venivano riscontrate glicosuria e chetonuria. Risultavano nella norma funzionalità tiroidea, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi. Nei giorni successivi, considerati i valori non più elevati della glicemia basale, il paziente veniva sottoposto a curva da carico orale di glucosio (75 g): glicemia al tempo 0′ = 92 mg/dL e al tempo 120′ = 226 mg/dL. Oltre agli esami di laboratorio di "routine", nel sospetto di un diabete mellito di tipo 1 all'esordio, sono stati dosati anche gli anticorpi anti-ICA (negativi), anti-GAD (0.43 ng/mL, con vn < 1), anti-insulina (4%, con vn < 8.5%) e il C-peptide (0.37 nmol/L, con vn 0.16-1.10). Sono inoltre risultati negativi gli anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi.

Quesiti da discutere con la platea:

1. Quando considerare una diagnosi di MODY?
2. Quali sono i possibili trattamenti?
3. Quale deve essere il follow-up?

Bibliografia

1. Malecki M.T. The search for undiagnosed MODY patients: what is the next step? Diabetologia 2010: 53: 2465–7.
2. Cuesta-Muñoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, et al. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). Diabetes Care 2010, 33: 290–2.
3. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet 2003, 362: 1275–81.
4. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, & European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2008, 51: 546–53.

Un caso di MODY in adolescente obeso

Claudia Brufani

AUSL Viterbo; U.O. di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

L'obesità nei bambini e adolescenti italiani è estremamente diffusa. Dati derivanti da una ricerca su scala nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che il 36% dei bambini presenta una condizione di sovrappeso/obesità (1), ponendo l'Italia al primo posto fra i paesi europei per tasso di obesità in età pediatrica. In conseguenza di ciò, un numero sempre maggiore di bambini e adolescenti obesi effettua una valutazione del metabolismo glucidico

comprendente curva da carico orale di glucosio (OGTT). Il riscontro di diabete tipo 2 è estremamente infrequente (<1%) nei soggetti europei di etnia caucasica in età pediatrica, anche in caso di obesità di grado severo. Comune è invece il riscontro di prediabete [(ridotta tolleranza ai carboidrati a digiuno (IFG) e dopo OGTT (IGT)] con una prevalenza del 12% (2). La maggior parte degli adolescenti con prediabete presenta una risoluzione spontanea dell'alterata tolleranza glicemica passata la *mid-puberty* (3), fase dello sviluppo puberale caratterizzata da una riduzione massiva della insulino-sensibilità (4).

In questa sessione vengono presentati due casi clinici relativi a due adolescenti obesi, Paolo e Francesca, accomunati dalla presenza di un doppia alterazione della tolleranza glicemica, IFG e IGT, persistente in entrambi i casi anche passata la fase della *mid-puberty*.

Paolo: nazionalità italiana, etnia caucasica, nato a termine, peso alla nascita 2.4 Kg (< 3°centile), normale sviluppo psico-fisico; familiarità: padre obeso deceduto all'età di 45 anni per IMA, nonna paterna affetta da riferito diabete tipo 2, madre normo-peso non affetta da diabete, non riferiti altri parenti affetti da diabete ad una prima anamnesi; effettua prima valutazione all'età di 12 anni e 3/12: peso 52.5 Kg (90-97°centile), H 141.2 cm (10-25°centile), BMI 26.3 Kg/m^2, BMI z-score 1.9 SD, circonferenza vita 80.5 cm (> 95°centile), PH2, G2 (secondo Tanner), volume testicolare 6 mL bilateralmente, no acanthosis nigricans, PA 110/80 mmHg, glicemia a digiuno 115 mg/dL, 2 h dopo carico 180 mg/dL, peptide C 0.97 ng/mL, HbA_{1c} 6.8%, colesterolo totale 165 mg/dL, HDL 50 mg/dL, trigliceridi 63 mg/dL; persistenza di IFG e IGT a 12 e 24 mesi nonostante calo ponderale.

Francesca: nazionalità italiana, etnia caucasica, nata alla 42°settimana, peso alla nascita 3.9 Kg (75° centile), normale sviluppo psicofisico; familiarità: madre obesa, non riferiti parenti affetti da diabete; effettua prima valutazione all'età di 12 anni e 7/12: peso 87 Kg (> 97°centile), H 165 cm (90-97° centile), BMI 32 Kg/m^2, BMI z-score 2.3 SD, circonferenza vita 112 cm (> 95°centile), PH3, G3 (secondo Tanner), no acanthosis nigricans, PA 110/80 mmHg, glicemia a digiuno 102 mg/dL, 2 h dopo carico 188 mg/dL, peptide C 2.34 ng/mL, HbA_{1c} 5.8%, colesterolo totale 147 mg/dL, HDL 48 mg/dL, trigliceridi 64 mg/dL; persistenza di IFG e IGT a 12 e 24 mesi, non calo ponderale.

Quali le possibili diagnosi eziologiche dei due casi di prediabete?

Quali elementi anamnestici, auxologici e laboratoristici fra quelli disponibili possono aiutare nella diagnosi?

Quali ulteriori indagini effettuare?

Open question: è necessario effettuare l'OGTT in tutti gli adolescenti obesi?

Bibliografia

1. www.epicentro.iss.it/okkioallasalute
2. Brufani C, Ciampalini P, Grossi A, et al. Glucose tolerance status in 510 Caucasian obese children and adolescents attending an obesity center in Italy. Pediatr Diabetes 2010, 11: 47-54.
3. Kleber M, Lass N, Papcke S, et al. One-year follow-up of untreated obese white children and adolescents with impaired glucose tolerance: high conversion rate to normal glucose tolerance. Diabet Med 2010, 27: 516-21.
4. Brufani C, Tozzi A, Fintini D, et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. Eur J Endocrinol 2009, 160: 769-75.

Aula 6

Gestione dell'ipercalcemia severa

Andrea Palermo[1], Francesca Zambotti[2], Vincenzo Giammarco[3]
[1]*Università Campus Biomedico- Roma*
[2]*Scuola di specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio di Verona*
[3]*Endocrinologia, ASL RM E, Ospedale S. Spirito, Roma*

Per ipercalcemia s'intende una concentrazione sierica di calcio totale > 10.4 mg/dL (> 2.6 mmol/L) o ionizzato > 5.2 mg/dL (> 1.3 mmol/L). Rappresenta una condizione relativamente frequente, riscontrandosi nello 0.1% della popolazione generale e fino al 3-5% dei soggetti dopo i 50 anni, con un'incidenza stimata di circa 500 casi per milione di soggetti/anno. Viene riscontrata nel 7.5% di pazienti che hanno accesso in PS. Viene definita **lieve, moderata e grave** per valori sierici di calcio rispettivamente compresi tra 10.5 e 12 mg/dL, tra 12 e 14 mg/dL e > 14 mg/dL. La sintomatologia ad essa correlata varia a seconda dei valori di partenza del calcio e della velocità con cui si instaura. La quasi totalità dei soggetti non mostra alcun sintomo per valori di calcemia < 12 mg/dL. Quando presenti, i sintomi sono di natura cardiovascolare (ipertensione arteriosa, BAV I grado, bradicardia, "QT corto"), gastrointestinale (nausea, dispepsia, vomito e stipsi), renale (litiasi, nefrocalcinosi, poliuria con disidratazione) e neurologica (depressione, perdita di memoria, psicosi). Quando l'ipercalcemia grave si associa a marcata disidratazione, obnubilamento del sensorio fino al coma si delinea quella condizione che prende il nome di crisi ipercalcemica.

I principali studi epidemiologici concordano nell'ascrivere alle neoplasie ed all'iperparatiroidismo circa il 90% di tutte le sindromi ipercalcemiche. Inoltre, sempre le neoplasie e l'iperparatiroidismo rappresentano due delle tre condizioni patologiche che, con maggior frequenza, si associano ad **ipercalcemia severa**. La terza condizione è rappresentata dalla milk alkali syndrome, tornata in auge a causa dell'assunzione quotidiana (a volte eccessiva con dosaggi > 2 g/die) di carbonato di calcio utilizzato per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture su base osteoporotica. I nostri casi clinici sono emblematici di queste tre condizioni patologiche.

Caso Clinico 1. MF, maschio, 47 anni, viene ricoverato in ortopedia in seguito a caduta in un canalone durante un'escursione scialpinistica, con conseguenti fratture multiple (ulnare sinistra, sternale, omerale destra e D4). Durante il ricovero gli esami ematochimici non mostrano alterazioni di rilievo, in particolare creatinina 0.7 mg/dL, calcemia 10.2 mg/dL (v.n. 8.5-10.5) e fosforemia 1.3 mg/dL (v.n. 2.6-4.5). Alla dimissione dopo 2 settimane di ricovero viene consigliato il riposo a letto per altri 20 gg e busto dorsale. Dieci giorni più tardi il paziente si presenta al PS per la comparsa di marcata iporessia con nausea e vomito, importante calo ponderale, astenia e stipsi ingravescente. L'esame obiettivo documenta la presenza di condizioni generali scadute, neurologicamente indenne ma con importante astenia ed i segni delle recenti fratture. Tra gli esami eseguiti in urgenza si rileva **calcemia 18.3 mg/dL**.

Caso Clinico 2. AM, femmina di origine russa, 41 anni, accesso in PS per una storia di intenso dolore epigastrico iniziato 72 ore prima, associato a nausea, vomito e alterazioni delle funzioni cognitive (confusione e disorientamento). All'obiettività condizioni generali scadute, evidenza di tachicardia, tachipnea, disidratazione, in assenza di reazione di difesa della parete addominale. Il marito riferisce calo ponderale della moglie di circa 10 Kg negli ultimi 50 giorni con assunzione giornaliera di circa 5 bicchieri di vino al giorno e 10 sigarette/die. Esami ematochimici di routine nei limiti di norma ma evidenza di anemia e **ipercalcemia severa: 16.9 md/dL.**

Caso Clinico 3. AL, uomo di 49 anni, accesso in PS per vomito incoercibile, associato a disuria, epigastralgia, diffusa lombalgia e alterazione dello stato mentale (confusione). Calo ponderale 5 Kg negli ultimi 30 giorni. Assume 5 bicchieri di vino al giorno e fuma 15 sigarette/die. Condizioni generali scadute, evidenza di tachicardia, tachipnea, disidratazione, in assenza di reazione di difesa della parete addominale. Esami ematochimici di routine nei limiti di norma ma evidenza di anemia ed **ipercalcemia severa: 17.1 mg/dL**.

Quali le cause dell' ipercalcemie nei nostri pazienti? Come indagare ulteriormente?

Discuteremo con i partecipanti l'iter diagnostico-terapeutico, facendo riferimento alle evidenze presenti in letteratura e... al ragionamento.

Take-home messages

L'ipercalcemia severa sintomatica è un'emergenza endocrinologica che richiede monitoraggio clinico e di laboratorio in ambiente ospedaliero. Il Medico di Medicina Generale deve saper sospettare la condizione e gestirla tempestivamente in caso di rilievo occasionale.

Iperparatiroidismo primario, **ipercalcemia da neoplasie**, **"milk-alkali syndrome"** sono responsabili di oltre il 90% dei casi di ipercalcemia severa.

Dopo riconferma dell'ipercalcemia (in almeno 2-3 determinazioni) e adeguata raccolta anamnestica (per esclusione delle cause iatrogene), la distinzione delle tre condizioni morbose si effettua mediante indagini di laboratorio quali calcemia, fosforemia e PTH, che orientano a grandi linee la diagnosi: elevati livelli di PTH (o inappropriatamente elevati per i valori di calcemia) con ipercalcemia ed ipofosforemia sono compatibili con l'iperparatiroidismo primario. Nelle altre forme di ipercalcemia severa, il PTH è ridotto con fosforemia solitamente normale. Invece, la milk-alkali syndrome viene riconosciuta in base all'anamnesi e alla combinazione di ipercalcemia, alcalosi metabolica e occasionalmente iperazotemia con ipocalciuria.

Trattamento. L'ipercalcemia severa è direttamente correlata alla mortalità, pertanto rappresenta un'emergenza metabolica che va assolutamente trattata a prescindere dalla causa (almeno inizialmente). In particolare, per pazienti con ipercalcemia moderata in presenza di corteo sintomatologico tipico o per pazienti con ipercalcemia severa (anche in assenza di sintomatologia) è necessario intraprendere un trattamento intensivo. Poiché la disidratazione e l'insufficienza renale contribuiscono in maniera determinante all'instaurarsi dell'ipercalcemia, il primo step terapeutico è l'idratazione mediante infusione ev di liquidi (200-500 mL/h di sol. fisiol. NaCl 0.9%). Particolarmente delicata è la gestione dell'ipercalcemia acuta severa nell'anziano: infatti, se da un lato un'eccessiva idratazione aumenta significativamente il rischio di edema polmonare, dall'altro l'infusione di furosemide rischia di peggiorare lo stato di disidratazione con cui il soggetto solitamente si presenta. Pertanto, deficit di volume preesistenti devono essere corretti con l'infusione di soluzione fisiologica prima di avviare la diuresi. In corso di diuresi per l'ipercalcemia, ai pazienti deve essere consentito di assumere acqua liberamente. La quantità di urina prodotta deve essere reintegrata con soluzione fisiologica ev, contenente KCl in quantità sufficiente a prevenire l'insorgenza di ipokaliemia. Durante il trattamento devono essere strettamente controllati l'apporto di liquidi, la diuresi e gli elettroliti plasmatici. I bisfosfonati ev (pamidronato e zoledronato), i quali agiscono inibendo il riassorbimento osseo

da parte degli osteoclasti, vengono adesso ampiamente utilizzati come terapia di prima linea in associazione con la soluzione fisiologica per il trattamento dell'ipercalcemia (soprattutto quella ad eziologia neoplastica). Gli effetti collaterali comprendono febbri transitorie e mialgie. Inoltre, non possono essere somministrati in corso di insufficienza renale di stadio > 4° e la loro azione ipocalcemizzante non si estrinseca nell'immediato. Infatti, sebbene non esista un metodo completamente soddisfacente per correggere l'ipercalcemia grave nei pazienti affetti da insufficienza renale, il metodo più sicuro e affidabile è probabilmente l'emodialisi temporanea con liquido di dialisi a contenuto di calcio basso o nullo. I corticosteroidi (es prednisone 40-60 mg/die) possono rappresentare un valido presidio farmacologico nelle ipercalcemie da intossicazioni da vitamina D e nelle malattie granulomatose. Tuttavia, poiché la risposta ai glucocorticoidi ha una latenza di giorni, è di solito necessario affiancare un altro trattamento. Limitatamente ai casi di ipercalcemia da iperparatiroidismo primario, il trattamento chirurgico è un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione dopo il trattamento iniziale stabilizzante. Per quanto riguarda la milk-alkali syndrome, la sospensione dell'ingestione di Ca e alcali è quasi sempre sufficiente nel determinare la normalizzazione dei valori della calcemia, anche se l'insufficienza renale può persistere soprattutto se è presente una nefrocalcinosi.

Simposio
h. 10.00-11.30

Aula 3
Terapia della malattia di Cushing: nuove prospettive

Dove siamo?

Giuseppe Reimondo, Giulia Peraga, Massimo Terzolo
Medicina Interna 1 a Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Il trattamento di scelta della malattia di Cushing (MC) consiste nell'intervento chirurgico per via transfenoidale, mirato alla completa asportazione dell'adenoma. Se eseguito da chirurghi esperti, i tassi di remissione post-chirurgia variano dal 65 al 90%. Il fattore più spesso associato ad esito sfavorevole dell'intervento è la presenza di un macroadenoma, soprattutto se questo invade la dura madre o il seno cavernoso.

Ad oggi non vi è condivisione su quale sia il miglior test post-operatorio per predire la probabilità di remissione di malattia. I dati più consistenti sono relativi alla cortisolemia ore 8 e al test con DDAVP per ACTH.

Il problema clinicamente più rilevante è la gestione dei pazienti con persistenza o recidiva di malattia.

Le opzioni a disposizione sono il re-intervento neurochirurgico, la radioterapia, la surrenectomia bilaterale, la terapia medica.

Re-intervento neurochirurgico

La probabilità di riuscita di un secondo intervento a livello ipofisario è inferiore rispetto a quella del primo e oscilla tra il 50 e 70%, oltre ad essere gravato da un rischio maggiore di ipopituitarismo iatrogeno (fino al 50% dei casi). Prima di intervenire nuovamente, è necessario eseguire una RMN ipofisaria, in modo da visualizzare eventuali alterazioni anatomiche conseguenti al primo intervento. Poiché il tessuto cicatriziale può sovvertire la normale morfologia, tanto da non riuscire a localizzare la recidiva dell'adenoma, si può rendere necessario il cateterismo dei seni petrosi inferiori. Secondo alcuni autori il re-intervento deve essere effettuato non molto lontano dal primo per diversi motivi: minore trauma al momento della riesplorazione chirurgica, si interviene prima che si formi il tessuto cicatriziale che porta ad alterazioni dell'anatomia della sella, il chirurgo ha maggiore memoria dell'anatomia e infine il paziente è esposto per minor tempo agli effetti deleteri dell'ipercortisolismo.

Radioterapia

Con la radioterapia esterna frazionata o la stereotassica si raggiungono tassi di controllo della malattia tra il 50 e il 60%, ma sono necessari circa 2-3 anni per osservare questo effetto, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, per cui può essere utile associare in questo periodo di latenza il trattamento medico. La sequela più frequente del trattamento radioterapico è l'ipopituitarismo; ancora incerti i dati riguardo gli effetti sulla circolazione cerebrovascolare e sulle funzioni neurocognitive.

Surrenectomia bilaterale

È un trattamento definitivo in grado di ottenere un immediato controllo dell'ipercortisolismo, ma la successiva insufficienza surrenalica necessita un trattamento sostitutivo quoad vitam, per cui è fondamentale una corretta selezione dei pazienti e la loro educazione. Un'altra possibile complicanza è l'insorgenza della sindrome di Nelson, che consiste nella progressiva crescita di un adenoma ipofisario secernente ACTH, che può determinare compressione delle strutture neurologiche circostanti; il rischio di insorgenza è dell'8-29% e fra i criteri predittivi si possono citare: la durata di malattia, i livelli basali di ACTH negli anni successivi la surrenectomia, la percentuale di incremento dei livelli di ACTH dopo la surrenectomia.

Terapia medica

È indicata per le recidive di malattia ipofisaria già sottoposte a radioterapia, per i pazienti che non possono essere inviati ad intervento chirurgico per l'elevato rischio operatorio o per mancanza di consenso, come trattamento temporaneo in preparazione alla terapia definitiva e nelle forme di ipercortisolismo ACTH-dipendenti in cui la fonte di ACTH sia ancora sconosciuta.

Farmaci inibenti la steroidogenesi surrenalica

Ketoconazolo: blocca la demetilazione del lanosterolo e inibisce diversi enzimi del gruppo del citocromo P-450, come la 17-idrossilasi e la 11-β-idrossilasi. Nel 70% dei pazienti la produzione di cortisolo si riduce con successo. Gli effetti collaterali diventano significativi con dosaggi elevati; tra i più frequenti vanno citati nausea e vomito, dolore addominale, ipogonadismo maschile ed epatotossicità.

Mitotane: ha molteplici meccanismi d'azione, agendo sia come inibitore di enzimi del gruppo del citocromo P-450, sia attraverso la produzione di radicali liberi che determinano danno ossidativo. Sono necessarie anche alcune settimane per ottenere un effetto significativo. È importante effettuare il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del mitotane, in modo da evitare sovradosaggi ed effetti collaterali dose-dipendenti; i più frequenti sono la comparsa di anoressia e nausea, sonnolenza, incoordinazione motoria, ed epatotossicità.

Metopirone: è un inibitore della 11β-idrossilasi. È efficace nel 75% dei pazienti trattati a breve termine e nell'83% di quelli a lungo termine. Tra i possibili effetti collaterali vanno ricordati nausea e vomito, vertigini, acne, irsutismo, ipertensione e ipokaliemia per accumulo di precursori mineraloattivi. Il farmaco non è disponibile in Italia.

Etomidate: la sua azione inibitoria inizia rapidamente e si esplica a livello della

11-β-idrossilasi e di altri enzimi della famiglia del citocromo P450. È l'unico farmaco somministrabile per via parenterale, per cui viene utilizzato in situazioni di emergenza, ma è poco maneggevole poiché è un anestetico e necessita d'infusione continua.

Farmaci antagonisti recettoriali

Mifepristone: antagonizza non solo i recettori per i glucocorticoidi, ma anche quelli di androgeni e progesterone. È in grado di migliorare rapidamente la sintomatologia clinica di pazienti con Cushing sia di origine ipofisaria che ectopica, e in quelli affetti da carcinoma del surrene. I principali effetti collaterali sono l'ipokaliemia e l'insufficienza surrenalica; l'ipokaliemia si verifica in quanto il mifepristone è in grado di bloccare solo i recettori glucocorticoidi e non quelli mineralcorticoidi che vengono attivati in presenza di elevate concentrazioni di cortisolo. L'insufficienza surrenalica può essere sospettata solo clinicamente e non confermata dal punto di vista biochimico, poiché il mifepristone non altera i livelli di cortisolo e ACTH che possono essere addirittura incrementati.

Farmaci con azione con azione centrale

***Dopamino-agonisti*:** i recettori dopaminergici sono di cinque sottoclassi diverse (D1-D5); a livello degli adenomi ipofisari i più frequenti sono i D2. I primi studi sui dopamino-agonisti sono stati effettuati con la bromocriptina, che era in grado di ridurre la produzione di ACTH nel 50% dei soggetti, ma non per lunghi periodi. Recentemente è stata utilizzata la cabergolina, la quale ha maggiore affinità per i recettori D2 e un'emivita più lunga.

***Pasireotide*:** è un nuovo analogo della somatostatina, con elevata affinità per i recettori 1 e 5 della somatostatina e negli adenomi ipofisari i recettori maggiormente espressi sono proprio quelli di tipo 5. Rispetto all'octreotide l'affinità del pasireotide è 40, 30 e 5 volte maggiore rispettivamente per i recettori di tipo 5, 1 e 3.

È indubbio che il trattamento medico per la malattia di Cushing sia ancora oggi largamente insoddisfacente, sia per l'elevato profilo di tossicità di alcune delle molecole utilizzate, sia per i risultati non ottimali, soprattutto sul lungo termine. I recenti studi su farmaci ad azione centrale hanno evidenziato un miglioramento del profilo di sicurezza, ma rimane ancora da definire la potenzialità a breve e lungo termine delle nuove molecole. Una possibile strada, in casi selezionati, per ridurre la tossicità e aumentare l'efficacia, è la recente proposta dell'utilizzo del pasireotide in associazione con cabergolina e basse dosi di ketoconazolo.

Bibliografia

- Biller BMK, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 2454-62.
- McLaughlin N, Kassam AB, D. Prevedello M, Kelly DF. Management of Cushing's disease after failed surgery – A review. Can J Neurol Sci 2011, 38: 12-21.
- Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. Neuroendocrinology 2010, 92 (suppl 1): 111-5.
- Petrossian P, Thonnard A-S, Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline. Neuroendocrinology 2010, 92 (suppl 1): 116-9.
- Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. Neuroendocrinology 2010, 92 (suppl 1): 120-4.

La terapia medica: basi fisio-patologiche

Diego Ferone
Endocrinologia DiMI e Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Università di Genova

La letteratura del settore ha visto negli ultimi trent'anni l'alternarsi di diverse classi di farmaci per una potenziale applicazione nella malattia di Cushing, tuttavia i pochi veri iniziali risultati incoraggianti sono comparsi da pochissimi anni, grazie all'introduzione nella pratica clinica di molecole nuove o più potenti che, anche se per ora su un numero ancora limitato di soggetti, si sono dimostrate in grado di controllare alla fonte il problema, e hanno comunque riaperto uno spiraglio per la ricerca di un trattamento medico efficace in questa invalidante e pericolosa condizione patologica.

La presenza di recettori per neuropeptidi sulle cellule corticotrope è stata da sempre la base fisiopatologica che ha spinto la ricerca verso la sintesi di analoghi ed agonisti potenzialmente in grado do controllare l'iperproduzione di ACTH. Inizialmente, uno dei primi farmaci impiegati è stato un agonista dopaminergico, la bromocriptina, sulla scorta del successo ottenuto nella terapia dei prolattinomi. Successivamente, un'ulteriore opportunità per il trattamento medico della malattia di Cushing è stata esplorata con l'introduzione nella pratica clinica degli analoghi octapeptidici della somatostatina (SRIF), sviluppati per il trattamento dell'acromegalia. Tuttavia, anche questa opzione si rivelava fallimentare, ma in quel momento non era ancora conosciuto l'esatto profilo recettoriale delle cellule ipofisarie e degli adenomi. Oggi sono stati clonati e caratterizzati sia i recettori per la SRIF che per la dopamina (DA), ed uno scenario più incoraggiante sembra delinearsi per eventuali future applicazioni terapeutiche in altre classi di tumori ipofisari, dopo i prolattinomi e i tumori GH-secernenti.

La SRIF è un peptide ciclico di 14 amminoacidi distribuito uniformemente nell'organismo umano, che agisce legando cinque sottotipi recettoriali (sst_{1-5}) che appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiate alle proteine G (GPCR). Anche i recettori dopaminergici (DR) appartengono alla classe dei GPCR e sono rappresentati da cinque sottotipi, tra cui i D2R, presente in due isoforme *short* (D2Rs) e *long* (D2Rl). Dopo il legame con i loro recettori, espressi sulle membrane plasmatiche delle cellule bersaglio, la SRIF e la DA attivano multipli sistemi di trasduzione del segnale, tra cui l'inibizione dell'*intake* di Ca^{++}, l'inibizione dell'adenilato-ciclasi o la stimolazione della fosfotirosina-fosfatasi.

Entrambe le categorie recettoriali sono espresse in cellule del sistema neuroendocrino e nei tumori da esso derivati: la maggior parte delle loro funzioni *in vivo* sono inibitorie. La SRIF è nota come il maggiore regolatore del rilascio del GH ipofisario, ma una delle caratteristiche della SRIF nativa è la breve emivita ematica, approssimativamente 3 minuti; per questa ragione un passaggio fondamentale nello sviluppo dei farmaci è stato la produzione di analoghi con una maggiore emivita. La prima molecola sintetizzata fu l'octreotide, che ha un'emivita di 120 minuti ed ha trovato impiego nel trattamento dell'acromegalia e dei tumori neuroendocrini, seguita da una molecola con caratteristiche analoghe, il lanreotide, oggi entrambi disponibili in formulazioni a lento rilascio. Entrambi questi farmaci sono sostanzialmente agonisti selettivi per sst_2, mentre i tumori neuroendocrini, inclusi gli adenomi ipofisari, possono esprimere più sottotipi, tra cui è abbondantemente rappresentato il sst_5. Sul versante dopaminergico, la situazione a livello ipofisario è relativamente più omogenea, poiché il sottotipo recettoriale più frequentemente espresso è il D2R, con entrambe le sue isoforme, meno rappresentato è il D4R, di cui si ignora ancora l'esatto significato fisiopatologico.

Nello specifico, gli adenomi ACTH-secernenti esprimono basse quantità di sst_2 e alte di sst_5, ed è questo il motivo per cui non rispon-

dono al trattamento con gli analoghi classici della SRIF. Alla luce di tale assunto è stato recentemente messo a punto un panligando, il pasireotide (SOM-230), che ha elevata affinità per sst_1, sst_2, sst_3 e specialmente per sst_5, caratteristica che lo ha subito indicato come promettente farmaco per il trattamento della malattia di Cushing.

L'effetto della SRIF sull'ACTH ipofisario non è ben noto, ma se vengono incubate cellule ipofisarie di ratto esprimenti sst_2 e sst_5 con la SRIF nativa, la secrezione dell'ACTH è inibita solo in assenza dei glucocorticoidi. In una linea cellulare che produce ACTH, le cellule murine AtT20, la secrezione di ACTH è controllata anche dal recettore sst_2, ma soprattutto da sst_5. Un aspetto interessante è che la preincubazione di queste cellule con desametasone diminuisce l'espressione del primo ma non del secondo, ed infatti il pasireotide, che lega con maggiore affinità sst_5, ha mostrato maggiore capacità di controllare la secrezione di corticotropina e questa evidenza ha posto le basi per l'avvio di trial clinici per il trattamento della malattia di Cushing.

L'espressione di sst_5 è predominante rispetto agli altri sottotipi recettoriali anche negli adenomi ipofisari umani ACTH-secernenti, ed infatti anche in colture primarie di cellule da adenoma è stata dimostrata la capacità del pasireotide di inibire l'ipersecrezione di ACTH. Attualmente, dopo gli studi di fase III, sono in fase di completamento gli studi di registrazione del farmaco con l'indicazione all'uso nella malattia di Cushing.

Nei tumori corticotropi vi è anche un'elevata espressione di D2R, presente in circa l'80% dei casi studiati, e questo ha rappresentato la base per l'impiego nel trattamento dei pazienti con malattia di Cushing di un potente e selettivo agonista di questo recettore, la cabergolina. Sia nel primo studio, a breve termine, che nel successivo, a lungo termine, circa il 40% dei pazienti normalizzava i livelli di cortisolo, tuttavia si manifestava un fenomeno di tachifilassi in una discreta percentuale di casi. L'espressione simultanea di recettori per la SRIF e la DA nelle cellule di tumore ACTH-secernente rappresenta, invece, la base fisiopatologica per il potenziale uso di nuove molecole chimeriche che negli studi preclinici hanno mostrato la capacità di legare contemporaneamente i recettori della SRIF e della DA, attivando forse anche un fenomeno, già descritto per i GPCR, che è la dimerizzazione recettoriale tra recettori della SRIF e D2R. Queste nuove entità recettoriali sembrano in grado di modulare in maniera differente dai recettori monomerici le vie di segnale intracellulare, e quindi di controllare le funzioni cellulari diversamente dai farmaci classici finora utilizzati. Sempre la coespressione di questi GPCR e la possibilità di modulazione dell'espressione dei recettori, ha fornito il supporto per un trattamento combinato con cabergolina, pasireotide e chetoconazolo, che ha mostrato nel primo studio pilota un controllo della malattia in quasi il 90% dei casi.

In conclusione, la ricerca preclinica sull'espressione dei recettori per neuropeptidi, assieme alla possibilità di modulazione e manipolazione di questi recettori e alla sintesi di nuovi farmaci, sta offrendo nuove possibilità per il trattamento medico di questa condizione morbosa che presenta un tasso di mortalità e morbilità estremamente elevati.

Bibliografia

- Ferone D, Gatto F, Arvigo M, et al. The clinical-molecular interface of somatostatin, dopamine and their receptors in pituitary pathophysiology. J Mol Endocrinol 2009, 42: 361-70.
- de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somastatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2009, 10: 91-102.
- Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 65-9.
- Boschetti M, Gatto F, Arvigo M, et al. Role of dopamine receptors in normal and tumoral pituitary corticotropic cells and adrenal cells. Neuroendocrinology 2010, 92 Suppl 1: 17-22.
- Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 223-30.
- Ferone D, Saveanu A, Culler MD, et al. Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives. Eur J Endocrinol 2007, 156 Suppl 1: S23-8.
- Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med 2010, 362: 1846-8.

Nuovi orizzonti terapeutici: pasireotide

Rosario Pivonello, Monica De Leo, Alessia Cozzolino, Chiara Simeoli, Pasquale Vitale, Annamaria Colao

Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi Federico II, Napoli

La malattia di Cushing (MC) è una patologia endocrina complessa, che si associa, se non trattata o inadeguatamente trattata, a complicanze potenzialmente serie. L'obiettivo del trattamento della MC è rappresentato dalla risoluzione del quadro clinico, dalla normalizzazione dei livelli di cortisolo con conservazione della funzionalità ipofisaria, dalla riduzione volumetrica o scomparsa dell'adenoma e dal controllo a lungo termine della malattia, scongiurando la recidiva. L'adenomectomia ipofisaria è risolutiva nel 75-80% dei pazienti, ma approssimativamente il 20-25% mostra persistenza di malattia e la stessa percentuale di pazienti può andare incontro a recidiva 2-4 anni dopo l'intervento chirurgico. In caso di intervento fallimentare, la terapia medica può temporaneamente sopprimere l'eccessiva produzione di cortisolo, migliorando le manifestazioni cliniche della malattia, in attesa di un trattamento definitivo. Ad oggi, non esiste una terapia medica curativa per la MC; la maggior parte dei farmaci a disposizione sono datati, ma ancora ampiamente utilizzati a causa della difficoltà nello svolgimento di ampi trials in grado di validare l'efficacia delle nuove categorie di farmaci. I farmaci neuromodulatori attualmente a disposizione hanno permesso di ottenere risultati appena soddisfacenti; è il caso del caso del dopamino-agonista cabergolina, efficace in circa il 40% dei pazienti con recidiva di malattia di Cushing.

Il pasireotide è un nuovo analogo della somatostatina, con elevata affinità per i sottotipi recettoriali sst1,2,3 e 5. Rispetto all'octreotide, il pasireotide presenta in vitro un'affinità rispettivamente 40, 30 e 5 volte superiore per i sottotipi sst5, sst1, sst3 ed un'affinità 2 volte inferiore per il sottotipo sst2. Gli adenomi ipofisari ACTH-secernenti esprimono prevalentemente i sottotipi recettoriali sst5, sst2, sst1, suggerendo la possibile efficacia del pasireotide nel trattamento della MC. In colture cellulari di adenomi ipofisari il pre-trattamento con desametasone non influenza la sensibilità delle cellule all'effetto inibitorio del pasireotide, suggerendo che il sottotipo recettoriale sst5 è relativamente resistente al controllo negativo dei glucocorticoidi, e quindi il pasireotide più adatto al trattamento degli stati di ipercortisolismo rispetto all'octreotide. In aggiunta, il pasireotide potrebbe inibire la secrezione di cortisolo attraverso un'azione diretta sul surrene: è stata dimostrata, infatti, attraverso studi di immunoistochimica, l'espressione dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina. Più recentemente, l'inibizione della secrezione del cortisolo da parte del pasireotide è stata dimostrata in linee cellulari di carcinoma surrenalico ed in un piccolo numero di tumori surrenalici.

Il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza

del pasireotide è stato valutato in vivo in uno studio di fase II con 600 mcg/die s.c. di pasireotide, somministrati a pazienti con malattia di Cushing de novo o persistente/ricorrente; il 76% dei pazienti otteneva la riduzione dei valori di cortisolo libero urinario (CLU) ed il 17% di questi ne presentava la completa normalizzazione. Alla luce di questi risultati, è stato disegnato uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco, che prevedeva il confronto tra due dosaggi diversi, 600 e 900 mcg s.c., con l' end-point primario rappresentato dalla normalizzazione del CLU. Dopo 12 mesi di trattamento il 19.1% dei pazienti veniva considerato responsivo al trattamento, con normalizzazione dei valori di CLU in associazione ad un miglioramento del quadro clinico, in particolare del profilo pressorio. I principali effetti collaterali riportati sono stati diarrea, nausea ed un significativo incremento della glicemia a digiuno e della emoglobina glicata.

Più recentemente, è stata esaminata la validità di un approccio terapeutico progressivo con diversi farmaci, con il pasireotide come trattamento di base e la successiva aggiunta di cabergolina e bassi dosaggi di ketoconazolo in base ai valori di CLU. Il pasireotide in monoterapia induceva la remissione nel 29% dei pazienti, l'aggiunta della cabergolina permetteva di ottenere la normalizzazione del CLU in un altro 24% dei pazienti ed infine la combinazione di pasireotide, cabergolina e bassi dosaggi di ketoconazolo in pazienti ancora incontrollati portava alla normalizzazione del CLU nell'88% in totale dei pazienti. Chiaramente la gravità dell'ipercortisolismo all'inizio del trattamento influenzava il numero di farmaci necessari per ottenere la normalizzazione del CLU. Questi risultati sono in linea con quanto emerso dalla studio sul pasireotide in monoterapia, in cui dosaggi più elevati erano necessari nelle forme di ipercortisolismo più severo e con una maggiore responsività al trattamento nelle forme di malattia lieve o moderata. La combinazione di più farmaci offre diversi vantaggi, sia in termini di riduzione della morbilità e mortalità, attraverso un rapido e duraturo controllo dell'ipercortisolismo, sia sfruttando l'effetto sinergico di composti a diverso meccanismo di azione sulla secrezione ipofisaria di ACTH, sia riducendo il dosaggio dei diversi farmaci migliorandone il profilo di sicurezza.

Il pasireotide è un promettente farmaco neuromodulatore per il trattamento della MC, di cui è stata dimostrata l'efficacia nel controllo dell'ipercortisolismo e nel miglioramento dei sintomi/segni di malattia. A causa degli effetti sul metabolismo glucidico, è necessario identificare il miglior trattamento delle iperglicemie in corso di trattamento. Il pasireotide potrebbe rappresentare il primo trattamento specifico per gli adenomi ACTH-secernenti, seppure l'associazione di terapie mediche con diverso meccanismo di azione potrebbe costituire un approccio razionale nel trattamento della MC.

Bibliografia

1. Biller BMK, Grossman AB. Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 2454–62.
2. Pivonello R, De Martino MC. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab 2008, 94: 223–30.
3. Hofland LJ, Van Der Hoek J. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. Eur J Endocrinol 2005, 152: 645–54.
4. Unger N, Serdiuk I. Immunoistochimical localization of somatostatin receptor subtypes in benign and malignant adrenal tumors. Clin Endocrinol (Oxf) 2008, 68: 850-7.
5. Boscaro M, Ludlam WH. Treatment of pituitary dependent Cushing's disease with the multi-receptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 115–22.
6. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med 2010, 362: 1846-8.

AME Statement
h. 11.45 - 12.45

Aula 1
Gestione clinica dell'iperparatiroidismo primitivo

Giorgio Borretta[1], Michele Zini[2]
[1]Unità Operativa di Endocrinologia, Ospedale di Cuneo, [2]Unità Operativa di Endocrinologia, Ospedale di Reggio Emilia

Premessa

Lo spettro delle forme cliniche dell'iperparatiroidismo primitivo si sta arricchendo di nuove modalità di presentazione, che si affiancano alla forma classica con ipercalcemia e complicanze ossee e renali. In molte realtà endocrinologiche queste situazioni sono nettamente più frequenti della forma classica, e pongono problemi nuovi di diagnosi, interpretazione, corretto inquadramento clinico, bilanciata decisione terapeutica.

Le forme cliniche dell'iperparatiroidismo primitivo

Sono di frequente riscontro forme a- o paucisintomatiche, nelle quali l'unica alterazione evidente è l'aumento consensuale del PTH e della calcemia e mancano o sono di lieve entità i corrispettivi clinici di calcolosi renale ed osteoporosi. In realtà, alcuni autori ritengono che sottili manifestazioni cliniche, come la disfunzione neurocognitiva e neuromuscolare, siano presenti anche nelle forme di iperparatiroidismo per altri aspetti asintomatico. La distinzione, quindi, fra forme sintomatiche ed asintomatiche è non netta ed in parte arbitraria, anche se l'entità e la tipologia dei disturbi clinici è un elemento molto importante nella decisione terapeutica. Sull'iperparatiroidismo asintomatico è stato recentemente pubblicato il report del Third International Workshop[1-6].

È in aumento il riconoscimento di casi di iperparatiroidismo normocalcemico, ora riconosciuto come possibile forma clinica dell'iperparatiroidismo primitivo[7]. Per questi casi si pone il problema della diagnosi differenziale con tutte le forme di iperparatiroidismo secondario, primo fra tutti quello secondario a deficit di vitamina D. Non è ancora chiaro se si tratti di una forma preclinica di iperparatiroidismo, prima o poi destinato a divenire ipercalcemico.

Esiste l'adenoma paratiroideo di incidentale riscontro durante esame ecografico del collo per patologia tiroidea o per altra ragione[8]. Alcuni di questi, la cui natura è dimostrabile con certezza tramite esame citologico e/o dosaggio del PTH nell'aspirato, sono in "silenzio funzionale", con PTH e calcemia normali. Nonostante la forte evidenza che l'iperparatiroidismo primitivo con marcata ipercalcemia ha negativi effetti cardiovascolari, i dati sull'interessamento cardiovascolare nelle forme lievi (modeste alterazioni, quali modifiche nella funzione endoteliale, aumentata rigidità vascolare, e forse disfunzione diastolica) sono troppo limitati per poter trarre conclusioni definitive.

Le indicazioni alla terapia chirurgica

Di fronte ad una patologia che sta assumendo forme cliniche così diverse, è naturale che si stiano delineando possibilità di trattamento differenziato.

Il trattamento di prima scelta dell'iperparatiroidismo primitivo è chirurgico e consiste nella rimozione della o delle paratiroidi adenomatose. Anche se la storia naturale dell'iperparatiroi-

dismo primitivo è lenta e molti parametri tendono a rimanere stabili per lungo tempo, questa stazionarietà non è infinita. Quando è coronato da successo, l'intervento è seguito da normalizzazione dei livelli di calcemia, da riduzione della produzione di calcoli renali, da miglioramento della densità ossea e da conseguente riduzione del rischio di frattura. La riduzione della calcemia è immediata, mentre l'aumento della densità ossea e il miglioramento della litiasi renale richiedono tempi lunghi, misurabili in anni.

Tuttavia, la decisione di candidare un paziente con iperparatiroidismo primitivo alla terapia chirurgica non è né automatica né semplice. La Consensus 2008 (pubblicata nel 2009[1-6]) ha rivisto i precedenti criteri per la terapia chirurgica dell'iperparatiroidismo definito asintomatico, e attualmente questi sono[2]:

- calcemia superiore al massimo normale di almeno 1 mg/dL;
- clearance della creatinina (calcolata) < 60 mL/min;
- T-score < -2.5 DS a colonna lombare, anca, collo femorale o terzo distale del radio, e/o presenza di pregresse fratture da fragilità (nelle donne in età premenopausale e negli uomini di età < 50 anni si considera lo Z-score);
- età < 50 anni.

Quando sussiste almeno una di queste condizioni, l'indicazione all'intervento è forte, così come nelle forme sintomatiche. C'è però un'altra componente, non così evidenziata dalla Consensus 2008, e che è rilevante nella nostra realtà assistenziale: la localizzazione preoperatoria dell'adenoma. Anche se l'esito della localizzazione preoperatoria dell'adenoma paratiroideo, sia essa positiva o negativa, non è da utilizzare come strumento diagnostico diretto, esso deve essere tenuto in considerazione nel processo terapeutico. Nel proporre un paziente per l'intervento chirurgico, è necessario valutare in modo integrato 1) caratteristiche cliniche generali e preferenze del paziente; 2) entità dell'iperparatiroidismo e 3) esito della localizzazione preoperatoria.

In particolare, raccomandiamo che la chirurgia sia suggerita a:

- tutti i pazienti con iperparatiroidismo sintomatico;
- tutti i pazienti con iperparatiroidismo asintomatico che hanno almeno 1 dei criteri indicata dalla Consensus 2008;
- tutti i pazienti con iperparatiroidismo asintomatico che non hanno alcuno dei criteri della Consensus 2008 ma nei quali è stato possibile localizzare l'adenoma paratiroideo.

Inoltre, suggeriamo che l'indicazione chirurgica non sia esclusa a priori nemmeno nei pazienti che non hanno alcuno dei criteri della Consensus 2008 e nei quali non è stato possibile localizzare l'adenoma paratiroideo, ma in questi casi è necessaria un'attenta valutazione delle condizioni generali del paziente e, una valutazione del rapporto costo/beneficio condivisa con il paziente, tenuto conto del maggior rischio di insuccesso chirurgico.

Follow-up dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo non operati

La stessa Consensus 2008 suggerisce le modalità per seguire nel tempo i pazienti per i quali è stata compiuta una scelta conservativa[2]. In questi è necessario assicurare il controllo di:

- calcemia annuale;
- funzione renale annuale;
- BMD ogni 1-2 anni, rilevata nella colonna spinale, collo femorale, anca in toto.

Trattamento medico dell'iperparatiroidismo primitivo

Oltre alla terapia dell'ipercalcemia grave (basato essenzialmente su idratazione e bisfosfonati per via endovenosa), il trattamento farmacologico dell'iperparatiroidismo primitivo è sostanzialmente mirato alla protezione dell'osso e al controllo dell'ipercalcemia. Si attua, quando necessario, nei pazienti non operati o nei pazienti con insuccesso chirurgico.

Alendronato. I dati degli studi randomizzati e controllati hanno dimostrato in modo convincente che l'alendronato riduce il turnover osseo nell'iperparatiroidismo primitivo, aumentando la BMD nella colonna lombare e nel femore prossimale. Va tenuto presente che non è noto l'effetto sulla riduzione delle fratture. Questo farmaco non ha significativo effetto sulla calcemia.

Terapia ormonale sostitutiva. È possibile che la terapia ormonale sostitutiva in donne in postmenopausa con PHPT riduca la calcemia totale. Ha anche un effetto benefico sull'aumento della BMD che, quantitativamente, è paragonabile a quello che si osserva dopo paratiroidectomia.

Raloxifene. Gli unici dati sugli effetti del raloxifene sulla BMD nel PHPT derivano da una serie di tre casi, in cui il farmaco è risultato efficace nell'arrestare la perdita di osso della colonna e nell'anca.

Cinacalcet. Il cinacalcet imita l'azione del calcio sul calcium-sensing receptor, bloccando la secrezione di PTH. Mentre non si sono ancora dimostrati effetti sulla BMD, il cinacalcet ha importanti effetti biochimici, con riduzione fino a normalizzazione della calcemia.

Conclusioni

La terapia medica dell'iperparatiroidismo primitivo è di seconda scelta per tutti i pazienti per i quali viene riconosciuta un'indicazione chirurgica e, se necessaria, di prima scelta nei pazienti che non hanno indicazione chirurgica o che, per qualche ragione, non vengono sottoposti ad intervento. Essa va considerata anche nei pazienti con pregresso fallimento chirurgico.

Le opzioni farmacologiche per le complicanze ossee dell'iperparatiroidismo primitivo comprendono bisfosfonati, terapia ormonale sostitutiva e raloxifene. Gli studi clinici randomizzati e controllati indicano che bisfosfonati e terapia ormonale sostitutiva diminuiscono efficacemente il turnover osseo e aumentano la BMD nell'iperparatiroidismo primitivo, in modo quantitativamente simile alla paratiroidectomia. Tuttavia, non sono disponibili studi che riportino dati sulle fratture. Tra questi due farmaci, quello chiaramente da preferire è l'alendronato, a causa degli effetti collaterali non scheletrici della terapia ormonale sostitutiva di lungo termine. I dati sugli effetti del raloxifene sulla BMD in corso di iperparatiroidismo primitivo sono inconsistenti. Nessuna delle terapia anti-riassorbitive è in grado di modificare in modo significativo la calcemia. Il calcimimetico cinacalcet riduce efficacemente calcemia e PTH, mentre non modifica turnover osseo e BMD. Al momento, l'uso appropriato di questo farmaco è nei pazienti con ipercalcemia sintomatica che non possono essere sottoposti a chirurgia.

Bibliografia

1. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr; Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 333-4.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 335-9.
3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 340-50.
4. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 351-65.
5. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 366-72.
6. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 373-81.
7. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a

new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 3001–5.

8. Frasoldati A, Pesenti M, Toschi E, et al. Detection and diagnosis of parathyroid incidentalomas during thyroid sonography. J Clin Ultrasound 1999, 27: 492-8.

Simposio AME-ODP-ANIED
h. 14.30 – 15.50

Aula 1
L'errore in sanità: è possibile evitarlo?

Dominique Van Doorne
Roma

Contributo non pervenuto

Gli errori medici

Paolo Zuppi, Elisabetta Rossi*
*Endocrinologia, San Camillo – Forlanini, Roma; *Cardiologia, Università Cattolica, Roma*

Il medico cura altri esseri umani senza potersi basare su una definizione condivisa dell'oggetto (uomo) e dello scopo (salute) del suo agire. A questa vaghezza di paradigmi, si sommano l'estrema complessità del soggetto e degli oggetti dell'azione, l'indeterminatezza dei dati a disposizione e l'incertezza della condizione umana. Nell'attività clinica non vi sono scelte interamente giuste o interamente sbagliate, ma soluzioni più o meno efficaci e rischiose in quel momento della vita di singoli individui. Nella nostra cultura vi è un'aumentata aspettativa di guarigione, l'illusione che si muoia solo per mancanza di cure o per errore, il diritto alle cure è diventato diritto alla salute. Il paziente ha lasciato il posto all'esigente. Il sapere della biomedicina è in continuo divenire e una pratica ritenuta valida e benefica può in breve tempo essere considerata obsoleta e addirittura dannosa.

In questa vaghezza non vi è neanche una definizione condivisa di cosa sia l'errore medico. Etimologicamente errore deriva dal latino erro: vagare, viaggiare, allontanarsi dalla strada più breve. In biomedicina la definizione di errore medico più accettata è quella dell'Institute of Medicine (IOM) (1): "Incapacità di completare nel modo dovuto un'azione pianificata o l'impiego di un piano errato per raggiungere uno scopo determinato. L'evento avverso è il danno provocato dal trattamento medico piuttosto che dalle condizioni del paziente".

I dati epidemiologici sull'errore sono imprecisi. Negli USA gli errori medici si verificherebbero nel 3-4% dei ricoveri ospedalieri, provocando la morte di 98.000 persone all'anno.

Le cause di questa epidemia di errori sono da ricercare in:

- aumentata complessità del sistema sanitario;
- eccessiva semplificazione della comunicazione con aumento dell'approssimazione;
- continue innovazioni tecnologiche e nuovi farmaci;
- moltiplicarsi del numero delle prestazioni sanitarie e degli atti medici per unità di tempo;
- polipatologie, politerapie.

Lo studio dell'errore può essere focalizzato sulla persona, mettendo in evidenza le colpe dell'operatore, o sul sistema, cercando di evidenziare quelle relazioni causali nascoste nella complessità dell'organizzazione e della struttura.

Gli errori personali possono essere dovuti a:

- disattenzione,
- negligenza,
- inesperienza,
- ignoranza.

Come dimostrato dalla psicologia sperimentale e dalle scienze cognitive, il processo decisionale umano non corrisponde al modello teorico della scelta razionale, basato sulla logica deduttiva e sulla probabilità. Il funzionamento della mente umana è caratterizzato da inclinazioni, tendenze, definite bias (2). Alcuni dei bias cognitivi e sociali possono provocare errori medici:

- certezza: la necessità di avere una risposta e sfuggire alla sensazione di incertezza;
- zero rischio: la preferenza a ridurre a zero un piccolo rischio piuttosto che una maggiore riduzione - ma non l'azzeramento - di un grande rischio;
- fare: la tendenza a giudicare il non fare peggiore o meno morale del fare;
- illusione di controllo: si tende a sottovalutare l'incertezza del futuro, perché si crede di poter controllare gli eventi;
- falso consenso: tendenza a sovrastimare il consenso degli altri nei nostri confronti;
- ricerca selettiva di prove: si tende ad essere più attenti a ciò che supporta le nostre convinzioni e si trascura ciò che potrebbe smentirle;
- cessazione anticipata della ricerca di elementi di prova: si tende ad accettare la prima alternativa che sembra funzionare;
- inerzia: riluttanza a modificare modelli di pensiero che abbiamo usato in passato di fronte a nuove circostanze;
- percezione selettiva: eliminiamo attivamente le informazioni che non riteniamo salienti;

Oggetto della ricerca degli errori di sistema sono le determinanti sistemiche che permettono, facilitano o addirittura determinano l'errore (3):

- struttura edilizia dell'ambiente di lavoro;
- tecnologie inadeguate;
- scadente organizzazione;
- scarsa attenzione alla qualità del servizio con supervisione inadeguata;
- tacito condono delle violazioni;
- scarsa attenzione alla sicurezza;
- mancanza di chiare regole o presenza di norme conflittuali;
- mutamento degli obiettivi;
- coesistenza di differenti priorità (economiche, sociali, ecc.);
- competitività di più leader;
- competenza o esperienza degli operatori inadeguate;
- scarsa comunicazione e interazione tra pari;
- insufficienti interazioni tra le diverse competenze;
- basso morale e scarse motivazioni al lavoro;
- carico di lavoro eccessivo o maldistribuito;
- ambiente di lavoro stressante.

La possibilità dell'errore è parte della vita e quindi non eliminabile. Poiché vi sono molti diversi tipi di errore e ognuno ha una genesi multifattoriale, gli interventi per ridurne l'incidenza devono tenere conto della complessità sistemica del problema.

Evidentemente è indispensabile un'approfondita preparazione tecnica. È pericoloso il fondamentalismo fideista in consuetudini inveterate. La EBM ci aiuta a fare scelte tecniche corrette, ma la scelta tecnica è solo una piccola parte del nostro lavoro. L'efficacia decisionale e operativa è legata a un delicato equilibrio fra emozioni contrastanti (delirio di onnipotenza/sensazione di impotenza, ecc.), razionalità e co-

noscenze tecniche (4). Dobbiamo osservare noi stessi con curiosità e affetto, e richiamarci costantemente all'impegnativa empatia e alla faticosa attenzione. Questa disposizione interiore è fondata sulla tensione etica/morale. Così come la medicina non dovrebbe occuparsi di malattie ma di persone, la scienza della sicurezza non dovrebbe studiare l'errore ma il sistema. L'identificazione dei fattori critici latenti permette il miglioramento organizzativo e determina una riduzione del rischio di errore.

- Creazione di unità di Risk Management
- Elaborazione di procedure per individuare l'errore
- Ridisegnare costantemente il sistema per prevenire gli errori
- Prevedere e attenuare gli effetti rischiosi dei cambiamenti
- Individuare strategie per mitigare l'evento avverso dell'errore
- Adottare protocolli condivisi e intellegibili da tutti gli operatori
- Supervisione clinica
- Attenzione all'equilibrio fra complessità e approssimazione
- Facilità di accesso alle informazioni sulla sicurezza
- Incontri sulla sicurezza con la partecipazione dei sanitari di tutti i livelli
- Liberare la comunicazione dal gradiente dell'autorità
- Incoraggiare il reporting degli errori e delle condizioni a rischio
- Separazione della raccolta dati sull'errore dai provvedimenti disciplinari
- Sistema disciplinare costituito da pari che decidano fra errore accettabile e inaccettabile
- Cultura dell'imparare dall'errore

L'errore è occasione fondamantale di nuova comprensione e di progresso: l'evoluzione del significato dell'etimo ci ricorda che il lungo viaggio della conoscenza è "andare errando".

Bibliografia

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To err is Human: Building a safer health system. Consensus Report of Institute of Medicine (USA), Nov. 1999; brief report.
2. Gilovich T, Griffin D, Kahneman D. "Heuristics and biases. The psychology of intuitive judgment. Cambridge University Press, New York, 2002.
3. Catino M. Blame culture and defensive medicine. Cognition, Technology & Work, 2009. Disponibile a: http://www.sociologiadip.unimib.it/dipartimento/ricerca/scheda.php?idUser=58
4. Lamadé W, Renz K, Willeke F, Klar E, Herfarth C. Effect of training on the incidence of nerve damage in thyroid surgery. Br J Surg 1999, 86: 388-91.

Annamaria Dalmasso
Cuneo

Contributo non pervenuto

Highlights
h. 17.00 – 18.00

Aspetti medico legali ed assicurativi: "dalla clinica alla Cassazione"

Il clinico

Salvatore Maria Corsello, Pietro Locantore, Vincenzo Di Donna
Unità operativa di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il rapporto medico-paziente si è progressivamente spostato dal modello paternalistico, in cui il medico è attore esclusivo, a quello contrattualistico, in cui il medico è consulente del paziente-utente, protagonista del processo decisionale. Tale cambiamento ha portato ad un inevitabile incremento del contenzioso da responsabilità professionale ed alle note forzature della "medicina difensiva". Se da una parte l'aumento della reciproca diffidenza è parzialmente giustificato da un atteggiamento rivendicatorio del paziente nei confronti del sanitario, dall'altra i danni da cure mediche effettivamente errate sono un fenomeno reale, consistente ed in aumento.

Il Ministero della Salute, applicando le casistiche internazionali alla situazione italiana nell'anno 2000, stima che i danni da errori di terapia o disservizi ospedalieri si attesterebbero su 320.000 (circa 4%), con un numero di decessi pari a 30-35.000 (6% circa). Bisogna tuttavia considerare che solo poco più della metà degli errori sono evitabili, essendo la natura umana e la pratica medica in particolare, fallaci.

È bene sottolineare che, oltre all'errore tecnico, anche una comunicazione inadeguata (e/o la percezione della stessa da parte del paziente) è responsabile di numerosi contenziosi. In un recente studio giapponese il 25% delle controversie erano basate sulla percezione di una cattiva comunicazione e nel 13% era segnalata sia un'errata informazione che un errore tecnico. Un precedente studio inglese aveva inoltre evidenziato come più di un terzo dei pazienti danneggiati non avrebbe intrapreso le vie legali se avesse ricevuto le scuse o una spiegazione di quanto accaduto.

Le strategie che il clinico può mettere in atto per ridurre il rischio medico-legale sono diverse, in rapporto alla fase in cui l'errore può verificarsi.

L'errore diagnostico può essere minimizzato attraverso: un'attenta anamnesi con atteggiamento empatico; un esame clinico accurato; un'adeguata scelta dei test da eseguire, esplicitando non solo gli eventuali rischi, ma anche le successive implicazioni da essi derivate; una corretta interpretazione dei dati, che può derivare solo da un continuo aggiornamento scientifico ed un confronto con gli altri colleghi.

L'errore di prognosi, spesso di tipo omissivo, è caratterizzato dalla mancata adozione di cautele e misure preventive o di adeguato follow-up. La strategia possibile è quella di un atteggiamento scrupoloso e conforme agli standard della letteratura, che non trascuri una corretta comunicazione, non un mero elenco di rischi e possibilità teoriche, ma un'equilibrata esposizione delle evoluzioni che è ragionevole e lecito attendersi, sia in termini positivi che negativi.

L'errore terapeutico, attivo od omissivo, è spesso quello con conseguenze più gravi e si

può prevenire con l'imprescindibile preparazione professionale e l'applicazione dei principi di responsabilità, cautela, corretta esposizione del rapporto rischio-beneficio e delle aspettative "esigibili" dai singoli trattamenti.

In tutte le fasi precedentemente descritte, l'aderenza alle linee guida appare oggi strumento indispensabile per una corretta gestione clinica, da cui deriva una tutela medico-legale.

Un tragico e comune errore da evitare è anche quello di ritenere o peggio di dare al paziente e ai suoi familiari l'idea che la medicina sia una scienza esatta ed infallibile, quasi in grado di superare i limiti della natura. Essa è invece un'arte fallibile, sebbene in vorticoso progresso. Non tutto è fattibile o guaribile; non tutto quello che è fattibile è da fare. È importante affermare che il medico non deve trasformarsi in passivo esecutore della volontà del paziente e viceversa. Il clinico deve piuttosto mantenere il suo ruolo di curare (to cure) ed assistere (to care) il paziente, riferendosi ad esso non come sistema biologico, ma come persona, come tale degna di rispetto, nella reciproca possibilità di esercitare la libertà di scelta. Ancora, occorre discutere dei propri errori ed essere pronti a critiche costruttive, senza occultarli o negarli. In altre parole, il clinico deve agire secondo scienza e coscienza, considerando le linee guida, le esigenze mediche e umane del singolo malato, nonché la razionalizzazione delle risorse.

Facciamo alcuni esempi paradigmatici in endocrinologia clinica.

La gestione del nodulo tiroideo con citologia di lesione follicolare (TIR 3), è spesso fonte di difficoltà per il clinico. Si tratta di decidere se continuare il follow-up o se porre un'indicazione chirurgica. Nel primo caso c'è il rischio di ritardare una diagnosi di neoplasia maligna (15-20%); nel secondo, di asportare una lesione benigna (80-da una terapia sostitutiva.

La sindrome di Cushing è una patologia grave. Se da una parte essa è facilmente sospettabile su base clinica, dall'altra la diagnosi differenziale costituisce spesso una sfida impegnativa. Pensiamo alle difficoltà nella diagnostica di laboratorio o a quelle di imaging. Nella sindrome di Cushing subclinica, persino la definizione non ottiene unanime consenso in letteratura. Tali problematiche possono creare false aspettative e difficoltà nella comprensione delle insidie insite in questo quadro morboso.

Infine, un cenno meritano i disordini della differenziazione sessuale, in cui il medico è chiamato a prendere decisioni con ripercussioni importanti sulla vita del paziente, come l'assegnazione del sesso nei casi di genitali ambigui alla nascita. La terapia ormonale e chirurgica di questi disordini deve tenere conto inoltre del background di prostrazione psicologica che molto spesso si ha in questi pazienti.

In questi esempi solo un rapporto con il paziente che tenga conto dei principi esposti, può garantire al clinico la serenità e tutela nello svolgimento della sua professione, come e più che gli obblighi di legge o la sola aderenza alle linee-guida.

Bibliografia

- Di Lorenzo P, Cannovo N, Burlin I, Niola M. La pandemia dell'errore medico: approccio etico e preventivo. In Medicina e Morale. Rivista Internazionale di Bioetica. Università Cattolica del Sacro Cuore 2011/1.
- Ministero della Salute. Risk Management in sanità. Il problema degli errori. Caleidoscopio Italiano 2006, 199: 4.
- Introna F. Responsabilità professionale medica e gestione del rischio. Riv It Med Leg 2007, 3: 641-94.
- Aoki N, Uda K, Ohta S, et al. impact of miscommunication in medical dispute cases in Japan. Int J Qual Health Care 2008, 20: 358-62.
- Vincent C, Young M, Phillips A. Why do people sue doctors? A study of patients and relatives taking legal action. Lancet 1994, 243: 1609-17.

Il giudice

Gianfranco Iadecola
Teramo

Contributo non pervenuto

L'assicuratore

Gianni Colognesi
Bologna

Aula 3
Biologia molecolare nelle neoplasie tiroidee

Il carcinoma midollare della tiroide e le mutazioni del gene RET

Rossella Elisei, C. Romei, B. Cosci, A. Vivaldi, A. Tacito, R. Ciampi, Aldo Pinchera
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa, Pisa

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) rappresenta circa il 5-10% di tutti i tumori tiroidei e può presentarsi sia in forma sporadica (80%) che ereditaria (20%). La forma ereditaria si distingue in tre diverse sindromi, a seconda che sia caratterizzata dal solo CMT familiare (FMTC), oppure sia associata ad altre neoplasie endocrine, quali il feocromocitoma e l'adenomatosi delle paratiroidi (MEN II). Le MEN II si differenziano a loro volta in IIA (65%) e IIB (25%): nella MEN IIA il CMT è associato al feocromocitoma (50% dei casi) e/o all'adenomatosi delle paratiroidi (30% dei casi); nella MEN IIB, il CMT si associa al feocromocitoma (45% dei casi) e a tipici neurinomi mucosi (100% dei casi), così come ad un caratteristico habitus marfanoide (100% dei casi) e spesso anche a megacolon.

Il proto-oncogene *RET* codifica per un recettore di membrana ad attività tirosinchinasica, che interviene normalmente nel controllo della proliferazione cellulare. Nel 1993 fu dimostrato che mutazioni puntiformi attivanti del proto-oncogene *RET* sono responsabili della patogenesi del CMT, sia nella sua forma sporadica che familiare. Mutazioni germinali di RET sono state identificate nel DNA del 98% delle famiglie affette da sindrome MEN II, sia MEN IIA, che FMTC che MEN IIB. Molto interessante risulta la correlazione fra le mutazioni di *RET* e lo spettro di organi coinvolti nella MEN II, suggerendo l'esistenza di una correlazione fra genotipo e fenotipo. Le mutazioni più frequentemente

associate alle MEN IIA alterano generalmente uno dei cinque residui di cisteina negli esoni 10 e 11, appartenenti al dominio ricco di cisteine: in particolare la MEN IIA classica, con la triade MTC + Iperparatiroidismo + Feocromocitoma, è associata alla mutazione C634A nel 95% dei casi. La MEN IIB è invece generalmente associata alla mutazione del codone M918T dell'esone 16. Mutazioni puntiformi localizzate in altre regioni del gene, ed in particolare al di fuori della regione ricca in cisteine, sono invece prevalentemente associate con l'FMTC. Le mutazioni di *RET* mostrano inoltre capacità trasformanti diverse e si associano a tumori con aggressività maggiori o minori. A tal proposito, le mutazioni sono state distinte in 4 livelli di rischio:

- rischio D a cui appartengono le più aggressive, tipo la M918T;
- rischio C a cui appartengono mutazioni ancora aggressive, ma un po' meno della precedente come ad esempio la C634A;
- rischio B a cui appartengono mutazioni meno aggressive tipo la V804M;
- rischio A a cui appartengono mutazioni a bassissimo rischio, tipo la L790F.

Da segnalare che sono state recentemente identificate anche mutazioni germinali di *RET* con attività trasformante quasi trascurabile o addirittura non trasformanti e solo casualmente associate a MTC. In questi casi, è necessario prendere anche in considerazione i livelli di calcitonina circolante, prima di decidere se il paziente deve essere sottoposto a tiroidectomia o se invece l'intervento può essere rinviato. Per tale motivo, è opportuno che il paziente con mutazione germinale di *RET* sia valutato e seguito preso centri altamente specializzati nella diagnosi e terapia di una patologia così rara e peculiare.

Lo screening genetico di *RET*, che deve essere eseguito in tutti i familiari di primo grado di un paziente affetto da MTC ereditario, è oggi di semplice esecuzione. Si tratta infatti di fare un prelievo di sangue, da cui estrarre DNA genomico, che verrà poi analizzato mediante sequenziamento dopo amplificazione genica del tratto di DNA di interesse. Tale analisi viene eseguita una sola volta nella vita e poi i soggetti negativi potranno essere rassicurati che non corrono alcun rischio e non dovranno essere ulteriormente indagati. I soggetti positivi, invece, dovranno eseguire ulteriori indagini per valutare il tipo di MEN II e la necessità di intervenire chirurgicamente. A tal proposito, le linee guida dicono di tenere conto del livello di rischio della mutazione e dell'età del soggetto. A nostro avviso è anche importante tenere conto dei livelli circolanti di calcitonina, che, se negativi, consentono di poter rinviare l'intervento chirurgico, in particolare se si tratta di soggetti in età pediatrica/adolescenziale.

Mutazioni puntiformi di *RET* di tipo somatico (cioè solo a carico del tessuto tumorale) sono state descritte nel 50% circa dei casi sporadici e tra queste la più frequente è quella al codone 16 (M918T), tipica anche della MEN IIB. Le mutazioni somatiche di *RET* hanno un significato prognostico, in quanto gli MTC sporadici con mutazione somatica di *RET* hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai casi senza mutazione. Per tale motivo sarebbe opportuno, se non addirittura necessario, che il tessuto tumorale rimosso all'intervento chirurgico fosse caratterizzato per la presenza/assenza della mutazione di *RET*.

Neoplasie di origine follicolare

Nadia Cremonini[1], Giovanni Tallini[2]
[1]U.O.C. di Endocrinologia, [2]Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Maggiore-Bellaria, Azienda USL di Bologna

In ambito tiroideo la biologia molecolare è di supporto alla diagnostica, sia come ricerca di alterazioni della linea germinale, correlate alle sindromi MEN 2 per il carcinoma midollare tiroideo, sia come ricerca di alterazioni somatiche indicative di trasformazione neoplastica maligna.

Per le neoplasie di origine follicolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione su due importanti revisioni dell'ultimo anno, una che valuta l'apporto della diagnosi molecolare in citologia tiroidea, in particolare per definire una diagnosi certa nel gruppo citologico delle "lesioni follicolari", e la seconda che prende in considerazione il significato prognostico dei marcatori molecolari nelle neoplasie differenziate tiroidee.

Diagnosi

Le problematiche maggiori in citologia tiroidea derivano dalle categorie dei "non diagnostici" e delle "lesioni follicolari" (quest'ultima comprende l'iperplasia adenomatosa, l'adenoma follicolare, il carcinoma follicolare, il carcinoma papillare variante follicolare). La revisione di Ferraz e Coautori sottolinea che i marcatori immunoistochimici, quali galectina-3, HBME-1, fibronectina-1, CITED-1 e citocheratina-19, non hanno mostrato una sufficiente specificità e sensibilità, e che dai dati emergenti dai lavori considerati, l'approccio più promettente per una diagnosi pre-operatoria è quella di effettuare un test multiplo molecolare (*BRAF*, *RAS*, *RET/PTC* e *PAX8/PPARγ*) in tutti i campioni citologici "lesione follicolare" e sospetti per neoplasia; va comunque sottolineato che la sensibilità diagnostica di un pannello di marker molecolari in questa categoria è risultata variabile e compresa tra 38 e 85.7%, e in parte questa variabilità dipende dalla classificazione citologica di riferimento nelle diverse casistiche.

Il marcatore molecolare più studiato è rappresentato dalla mutazione ***BRAF*-V600E**, presente in circa il 45-50% dei carcinomi papilliferi (PTC); la percentuale dei PTC-*BRAF* positivi varia in base all'istotipo: circa 80% nella variante a cellule alte, 5-10% nella variante follicolare.

Riarrangiamenti del gene *RET* (***RET/PTC***) sono presenti nel 20-40% dei PTC, con significativo incremento di prevalenza nei PTC indotti da radiazioni (50-80% dei casi). Mutazioni di H-, K- ed N-*RAS* sono presenti in circa il 40% dei carcinomi follicolari, ma anche in una percentuale significativa (circa il 20%) di adenomi follicolari.

Un riarrangiamento ***PAX8/PPARγ*** si riscontra in circa il 30% dei carcinomi follicolari (FTC) e nel 10% degli adenomi follicolari.

Dall'analisi dei lavori considerati emerge che, se per le "lesioni follicolari" la chirurgia permette la diagnosi di malignità per circa il 20% dei casi, in questo 20% solo la metà presenta una mutazione somatica (quando viene applicato il test multiplo molecolare) e pertanto ad oggi non disponiamo di marcatori molecolari che ci risolvano il problema diagnostico pre-operatorio in circa il 90% di tali lesioni. Per i noduli tiroidei con citologia non diagnostica, può essere indicato il test multiplo molecolare alla ripetizione dell'esame citologico.

Infine le ricerche più recenti mostrano interessanti prospettive emergenti da studi di espressione multigenica (DNA microarray) e di fattori regolatori dell'espressione genica (microRNA), per i quali però non è ancora realistica un'applicazione nella pratica clinica.

Prognosi

Handkiewicz-Junak e Coautori hanno condotto una revisione critica dei dati della letteratura inerenti il significato clinico della pre-

senza di mutazione ***BRAF*-V600E nel PTC**, e delle altre alterazioni molecolari nell'FTC. Recenti studi sottolineano il ruolo della mutazione *BRAF*-V600E nel PTC come fattore prognostico negativo (maggiore percentuale di infiltrazione e superamento della capsula tiroidea, metastasi linfonodali, persistenza/recidiva di malattia, e in una sola casistica anche ridotta sopravvivenza); tra questi fattori, l'estensione extra-tiroidea del PTC è quella più di frequente correlata con mutazione di *BRAF*, ma va sottolineato che gli studi non fanno una distinzione del grado di infiltrazione dei tessuti peri-tiroidei, e quindi si riduce il significato prognostico di tale dato; peraltro, la maggior parte degli studi considerati effettua un'analisi univariata della correlazione *BRAF* e dati clinico-patologici. Le casistiche che hanno considerato le metastasi a distanza dei PTC non hanno riscontrato correlazione significativa con la mutazione *BRAF*, mentre è ben noto che le metastasi a distanza rappresentano il fattore prognostico più sfavorevole dei tumori differenziati della tiroide. Alcuni autori propongono la mutazione *BRAF*-V600E come indicatore per un approccio chirurgico più aggressivo (tiroidectomia totale anche per le lesioni < 1 cm, e svuotamento del comparto linfonodale centrale del collo).

Prima di adottare la mutazione *BRAF*-V600E come fattore molecolare prognostico di maggiore aggressività biologica nel PTC, sono doverose alcune considerazioni:

a. la mutazione *BRAF* è presente in circa il 45-50% dei PTC, con percentuali che raggiungono il 70-80% in alcune popolazioni, e pertanto se si considera *BRAF* un fattore prognostico negativo, si corre il rischio che il 30% circa di tutti i pazienti con PTC e circa il 40% dei pazienti con PTC stadio I e II, ma soprattutto i pazienti con micro-PTC siano trattati in maniera eccessiva; sull'altro versante si corre il rischio che giovani pazienti con PTC *BRAF*-negativi non siano trattati in modo adeguato;
b. per quanto attiene l'indicazione alla terapia iodio-metabolica nei PTC *BRAF*-positivi, che per alcuni autori dovrebbe essere applicata con attività superiori in rapporto alla prognosi peggNIS.

Si rende necessario lo studio prospettico di ampie casistiche con lungo follow-up per attribuire un sicuro significato prognostico alla mutazione.

Per le mutazioni di ***RAS***, vi è un'osservazione di Fagin e Mitsiades del 2008, di una frequenza significativa della mutazione nei carcinomi scarsamente differenziati.

Non disponiamo di dati convincenti in merito al significato prognostico della presenza di riaarrangiamenti di ***PAX8/PPAR*γ**.

Bibliografia

- Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 2016-26.
- Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: current status and future directions. Mol Cell Endocrinol 2010, 322: 8-28.
- Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et. al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 2092-8.
- Moses W, Weng J, Sansano I, et al. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. World J Surg 2010, 34: 2589-94.
- Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guidelines based on the BRAFV600E mutation status. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 658-64.
- Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008, 22: 955-69.

Aula 5

Feocromocitoma

In questa sessione verranno presentati alcuni dei lavori più significativi pubblicati negli ultimi anni riguardanti la diagnostica, i test genetici, la terapia medica pre-chirurgica e il trattamento chirurgico del feocromocitoma.

Novità in campo di diagnosi e terapia

Maria Vittoria Davì

Medicina Interna D, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Da una recente review sulla valutazione medica e chirurgica e trattamento degli incidentalomi surrenalici, pubblicata su JCEM nel luglio 2011, emergono alcuni dati epidemiologici interessanti sul "feocromocitoma incidentale". La prevalenza del feocromocitoma tra i pazienti con incidentaloma surrenalico è riportata dall'1.1 all'11%, essendo con maggior probabilità intorno al 3%. Nel 4-14% dei pazienti affetti da feocromocitoma, il tumore viene scoperto casualmente in corso di indagini strumentali eseguite per altre patologie, e di questi, il 50% è normoteso (1). Questa osservazione solleva l'importanza di escludere sempre la diagnosi di feocromocitoma in presenza di una massa surrenalica incidentale, soprattutto per le implicazioni terapeutiche, in previsione di un eventuale intervento chirurgico. Pertanto, in tutti i pazienti con incidentaloma surrenalico vanno misurate le metanefrine frazionate urinarie (sensibilità 97%) o plasmatiche (sensibilità 99%). Valori normali delle metanefrine escludono la diagnosi di feocromocitoma, mentre un aumento di oltre 4 volte la conferma. In caso di aumento non significativo delle metanefrine sieriche o urinarie, devono essere tenuti in considerazione possibili falsi positivi e il dosaggio va ripetuto in assenza di fattori confondenti.

Dal punto di vista della diagnostica per immagini, in genere il feocromocitoma si presenta come lesione ipervascolarizzata con marcato enhancement durante la fase contrastografica alla TC. Alla RMN la presenza di iperintensità di segnale nelle scansioni T2 è caratteristica del feocromocitoma, tuttavia la sua mancanza non esclude la diagnosi (1).

La medicina nucleare, in particolare l'introduzione della [^{18}F]-fluorodopamina ([^{18}F]-FDA PET) o [^{18}F]-fluorodiidrossifenilanalina [^{18}F]-FDOPA PET ha portato degli indubbi vantaggi nella conferma diagnostica e nella stadiazione del feocromocitoma, soprattutto nelle forme familiari. L'utilizzo di questi composti si basa sulla capacità delle cellule neuroendocrine di captare e decarbossilare la DOPA in dopamina mediante l'enzima L-aminoacido-decarbossilasi. In particolare, la [^{18}F]-FDOPA PET si è dimostrata superiore alla scintigrafia con ^{123}I-MIBG soprattutto in pazienti con neoplasie extra-surrenaliche, secernenti noradrenalina e forme ereditarie di feocromocitoma/paraganglioma (2). Nella review di Havekes et. al vengono valutati i più recenti sviluppi nell'imaging funzionale per il feocromocitoma e paraganglioma, fornendo un algoritmo diagnostico per queste neoplasie di origine simpatica (3). [^{18}F]-FDG-PET ha una maggior sensibilità nelle forme metastatiche di feocromocitoma e paraganglioma, in particolare nelle forme associate a mutazione di SDHB. Anche la ^{68}Ga-DOTA-TOC PET può rivelarsi superiore alla scintigrafia con ^{123}I-MIBG e anche alla TC e RMN,

dando importanti informazioni per lo staging pre-terapeutico del feocromocitoma (4).

Per quanto riguarda il trattamento medico in preparazione all'intervento chirurgico, attualmente non esiste una consensus su quale sia lo schema terapeutico migliore. In uno studio retrospettivo sono stati confrontati 2 regimi di trattamento in pazienti sottoposti a resezione per via laparoscopica di feocromocitoma in due diversi istituti: alla Mayo Clinic è stata utilizzata prevalentemente la fenossibenzamina, alfa-bloccante non selettivo a lunga emivita, mentre alla Cleveland Clinic sono stati impiegati alfa-bloccanti selettivi (doxazosina, terazosina o prazosina). Si è osservata una differenza nell'emodinamica intra-operatoria con valori di pressione arteriosa sistolica più elevati e maggiore infusione di cristalloidi nel gruppo trattato con alfa-bloccanti selettivi, mentre non vi è stata alcuna differenza significativa nell'outcome post-operatorio e nella durata della degenza ospedaliera (5).

Un recente studio non ha trovato differenze nell'emodinamica intra-operatoria, in termini di episodi ipertensivi, in corso di resezione di feocromocitoma tra pazienti sporadici o affetti da MEN 2, nonostante questi ultimi avessero tumori più piccoli. Gli autori concludevano che il pre-trattamento con alfa e beta-bloccanti rimane lo standard di cura nel feocromocitoma sia sporadico che MEN 2 (6). Un problema ancora aperto è il trattamento del feocromocitoma normoteso, anche se la tendenza è quella di eseguire la preparazione come nei casi di feocromocitoma iperteso.

Bibliografia

1. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 2004–15.
2. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-Metaiodobenzyl-Guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 2800–10.
3. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Endocrinol 2010, 72: 137–45.
4. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, et al. Functional imaging in phaeochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and 123I metaiodobenzylguanidine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011, 38: 865–73.
5. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. Urology 2010, 76: 508.e6 –508.e11.
6. Scholten A, Vriens MR, Cromheeck GJE, et al. Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. Eur J Endocrinol 2011, 165: 91-6.

Novità in campo genetico: a chi e quali test genetici chiedere

Massimo Mannelli
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Unità di Endocrinologia, Università di Firenze

Il feocromocitoma (Feo) ed i paragangliomi (PGL) sono tumori di cellule di derivazione dalla cresta neurale. Tali cellule migrano durante la vita fetale, dando luogo a strutture gangliari di tipo simpatico cromaffine nella midollare surrenale, nei gangli addominali ed in quelli toracici e di tipo parasimpatico nei gangli della regione testa-collo. I tumori cromaffini sono secernenti catecolamine e denominati PGL secernenti (sPGL), i tumori parasimpatici non secernono catecolamine e sono denominati head-neck PGL (HN-PGL).

La patogenesi di questi tumori non è nota, ma si conoscono ad oggi 10 geni di suscettibilità, responsabili di sindromi cliniche caratterizzate dalla presenza di questi tumori. Nel 35% circa dei casi sviluppo di PGL dipende da una mutazione in uno di questi geni. Tale percentuale risulta, tuttavia, progressivamente più alta quanto più giovane è l'età di prima diagnosi del PGL.

Accanto ai geni noti, come *VHL*, *RET* e *NF1* responsabili delle sindromi von Hippel-Lindau, MEN 2 e Neurofibromatosi di tipo 1, le cui peculiarità cliniche determinate dall'associazione delle tipiche lesioni sindromiche sono ormai ben delineate, negli anni 2000 sono stati inclusi fra i geni di suscettibilità quelli responsabili della struttura e funzione del complesso mitocondriale 2 o succinato-deidrogenasi (SDH): *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2.*

Mutazioni germinali dei geni *SDHB*, *C*, *D* e *SDHFA2* sono responsabili delle sindromi denominate rispettivamente PGL4, PGL3, PGL1 e PGL2. Le due sindromi PGL più frequenti sono la PGL1 e la PGL4.

Le caratteristiche della PGL1 sono: presenza di HN-PGL per lo più multipli o recidivanti, che talora si associano a sPGL addominali o toracici; benignità dei PGL intorno al 95%; trasmissione autosomica dominante con presenza di imprinting materno, per cui le lesioni si sviluppano solo nei pazienti che hanno ereditato la mutazione dal padre; alta penetranza. La PGL 4 si caratterizza invece per: presenza di sPGL extra-surrenalici, talora associati a HN-PGL; alta malignità, con frequenza fra il 30 ed il 70%; trasmissione autosomica dominante ed assenza di imprinting; bassa penetranza.

Nel 2010 anche il gene *SDHA*, responsabile della sindrome degenerativa di Leigh quando mutato in omozigosi, è stato dimostrato responsabile dello sviluppo di sPGL quando mutato in eterozigosi.

Nel 2011 sono stati scoperti altri 2 geni di suscettibilità: il gene *TMEM127,* le cui mutazioni determinano la comparsa per lo più di sPGL surrenalici (Feo) spesso bilaterali ed il gene *MAX,* che sembra associato ad un fenotipo caratterizzato anch'esso da sPGL surrenalici (Feo) apparentemente noradrenalina-secernenti e talora maligni.

Questa ampia serie di geni di suscettibilità pone il problema dei costi legati alle indagini genetiche, che peraltro possono risultare importanti: per il paziente, poiché la condizione di portatore di mutazione con il relativorischio di recidiva o di pluralità delle lesioni obbliga ad un follow-up ad vitam; per i familiari risultati portatori, perché indirizza una valutazione clinica accurata per la diagnosi precoce delle lesioni sindromiche.

Un'accurata storia familiare ed un attento esame clinico del paziente che valuti la presenza di lesioni sindromiche associate, l'età del paziente, la sede del PGL, la presenza di recidive o di PGL multipli, la natura benigna/maligna del PGL sono elementi indispensabili per orientare l'analisi verso quei geni con maggior probabilità di essere affetti da mutazione e ridurre così i tempi ed i costi dell'analisi genetica.

Bibliografia

- Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al; European-American ParagangliomaStudy Group. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA 2004, 292: 943–51.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al, on behalf of the European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies. Clin Endocrinol 2006, 65: 699-705.
- Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional and non-functional paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1541-7.

- Yao L, Schiavi F, Cascon A, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. JAMA 2010, 403: 2611-9.
- Comino-Méndez, Gracia-Aznárez FJ, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. Nat Genet 2011, 43: 663-7.

Aula 6
Le iperprolattinemie

Enrica Ciccarelli (TO) e Laura De Marinis (RM)

Contributo non pervenuto

Simposio
h. 17.00 – 18.00

Aula 2
Focus On Diabete nell'anziano

L'assistenza al paziente diabetico anziano istituzionalizzato (progetto SENIO)

Maria Antonietta Pellegrini[1], Giuseppe Felace[2], Luigi Canciani[3]
[1]SOC Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine; [2]Diabetologia, Presidio di Spilimbergo, Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli, Pordenone; [3]Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale Area Prevenzione SIMG

Premesse. L'assistenza ai pazienti diabetici ospiti nelle Case di Riposo pone dei problemi specifici, che derivano tanto dalle loro caratteristiche che dall'istituzionalizzazione stessa. Da queste considerazioni, deriva l'interesse di un progetto dedicato al diabete nelle Case per Anziani, un settore che per intuibili ragioni demografiche e sociali è destinato a dilatarsi ulteriormente nel volgere di qualche anno. Scopo del nostro progetto è stato quello di raccogliere dati epidemiologici certi sulla prevalenza del diabete nelle Case per Anziani del Friuli-Venezia Giulia e creare un team docente, che svolgesse attività formativa nel campo dell'assistenza al diabetico istituzionalizzato. La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle Case di Riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7% al 27%. La cura dei soggetti diabetici anziani istituzionalizzati è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale (fragilità, comorbilità, complicanze, ecc), e spesso da carenze qualitative dell'assistenza diabetologica (assenza di piani di cura personalizzati, inadeguata attenzione alla dieta, mancanza di follow-up medico specialistico, ecc).

Scopo dello Studio
- Obiettivo Generale: migliorare l'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato, attraverso un profilo di cura omogeneo, condiviso con MMG (da implementare in futuro).
- Obiettivi specifici: acquisire dati epidemiologici sulla prevalenza del diabete nelle Case di Rdi criticità suscettibili di miglioramento; migliorare le conoscenze su terapia insulinica, sulla gestione dell'ipoglicemia; far crescere la comunicazione fra MMG, Infermieri e Diabetologo.

Materiali e Metodi. L'indagine è stata condotta nell'autunno 2009. L'epidemiologia e le modalità dell'assistenza sono state desunte mediante questionari inviati in ogni Casa di Riposo, ai quali hanno risposto i MMG che operano in quelle Strutture. Per cercare di disegnare un profilo di cura omogeneo, condiviso con i Professionisti operanti nelle Case di Riposo, sono stati erogati, durante tutto il 2010, 6 Corsi, distinti per macroaree [Pordenone, Alto Friuli, Medio Friuli (2), Bassa Friulana, Gorizia], che hanno visto la partecipazione di 112 infermieri e 90 medici.

Risultati. Questi dati si riferiscono alle Case di Riposo delle Province di Pordenone, Udine e Gorizia. Sono stati analizzati i questionari provenienti da 79 Case di Riposo. Le Strutture interpellate hanno mostrato un'organizzazione logistica molto varia: si va da Case di Riposo che ospitano un solo anziano ad altre con 385 ospiti. Su un totale di 4.611 ospiti, le donne sono risultate essere numericamente predominanti (3.462, vale a dire il 75.1% del totale). L'età media degli uomini è stata di 76 anni (minimo 55 – massimo 88); l'età media delle donne è stata di 83.2 anni (minimo 55 – massimo 97). Gli ospiti affetti da diabete mellito sono risultati 875, pari al 18.98% del totale. Il trattamento con ipoglicemizzanti orali riguarda circa i 2/3 degli ospiti diabetici, mentre 1/3 sono trattati con insulina. L'analisi del trattamento con ipoglicemizzanti orali evidenzia un largo uso di glibenclamide o dell'associazione precostituita Glibenclamide/Metformina (58% dei pazienti in trattamento con anti-diabetici orali). Tra gli ospiti in trattamento insulinico, 1/4 sono trattati "secondo stick" e 1/5 sono in trattamento insulinico intensivo (4 iniezioni).

Criticità. La maggiore criticità (rilevata anche nei lavori di gruppo con Medici ed Infermiere in occasione dei corsi di formazione) può essere definita nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, in particolare:
- nei tempi di somministrazione dell'insulina: ad esempio l'insulina umana regolare, largamente presente nelle Case di Riposo, viene somministrata subito prima, durante o dopo il pasto in quasi il 50% dei casi;
- sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare: non esiste una procedura condivisa che preveda il controllo delle glicemie capillari in 1/3 dei casi; ove esista una procedura condivisa, si assiste ad un'estrema variabilità nei tempi e sulla frequenza del controllo (ad esempio in 1/3 dei casi il controllo viene effettuato 1 volta la settimana a digiuno);
- sulle modalità del controllo glico-metabolico e dei parametri laboratoristici: il dosaggio della emoglobina glicata viene eseguito routinariamente solo nel 43% dei casi, e quando eseguito, avviene secondo le tempistiche più varie (ogni 3 mesi nel 16% dei casi, ogni 4 mesi nel 18% dei casi, ogni 5 mesi nel 2% dei casi, ogni 6 mesi nel 48% dei casi, 1 volta all'anno nel 16% dei casi). Anche nella richiesta di esami laboratoristici specifici per il paziente diabetico (creatinina, microalbuminuria, es urine, assetto lipidico, funzione epatica), esiste un protocollo in meno della metà dei casi;
- sulle modalità di trattamento dell'ipoglice-

mia: un protocollo condiviso per il trattamento dell'ipoglicemia esiste solo nel 20% delle Case di Riposo. In ogni caso le modalità di trattamento dell'ipoglicemia sono risultate molto varie (acqua e zucchero, spargere zucchero sulle mucose orali, ciuccio imbevuto di zucchero da tenere in bocca, glucosata ipertonica al 33%, bevanda zuccherata, ecc). Il glucagone è disponibile solo in 1/3 circa delle Strutture.

Dati positivi. Abbiamo considerato positivamente:

- presenza pressoché costante di MMG ed Infermiere Professionali nella gestione clinica dei pazienti. Una figura infermieristica professionale è presente in oltre 80% delle strutture e si occupa della determinazione della glicemia con reflettometro e della somministrazione dell'insulina. Il Medico garantisce la sua presenza (fisica o telefonica) quasi quotidianamente;
- per il paziente diabetico si ricorre a consulenze specialistiche quando ritenuto necessario (anche se non inserite in un percorso articolato): oltre 2/3 degli intervistati ritiene importante chiedere una consulenza diabetologica e oculistica; la metà degli intervistati una consulenza cardiologica;
- i 6 Corsi erogati nel 2010 hanno visto la partecipazione di 202 discenti (112 infermieri e 90 Medici). Il 94% dei partecipanti ha giudicato l'importanza del Corso "rilevante" o "molto rilevante" e la qualità "buona" o "eccellente".

Conclusioni. L'indagine ha rilevato un'elevata prevalenza del diabete tra gli ospiti delle Case di Riposo del FVG. L'analisi dei questionari ha evidenziato diverse criticità nell'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato, che possono essere sintetizzate nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi per la gestione del paziente anziano affetto da diabete mellito. L'istituzione di PDTA locali, progettati e condivisi da MMG, Diabetologi e tutti gli altri Professionisti Sanitari operanti nel Settore, può rappresentare lo strumento ideale per superare le criticità e migliorare l'assistenza.

Bibliografia

- Brown AF, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2003, 51 (Suppl 5): S265-80.
- Standard of Medical Care in Diabetes-2011. Diabetes Care 2011 (Suppl 1): S11-61.
- Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010.
- Mathieu C, et al. Int J Clin Pract 2007, 61 (Suppl 154): S29-37.
- Pellegrini MA, Felace G, Canciani L. Sessione Poster. XVIII Congresso Nazionale AMD - Rossano Calabro (Cs) – 25-28 Maggio 2011.

Il diabete mellito nell'anziano: quali farmaci preferire?

Giuseppe Felace

Diabetologia, Presidio di Spilimbergo, Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli, Pordenone

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano, con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasettantenni. Negli Annali AMD i pazienti affetti da diabete mellito con età > 65 anni rappresentano ben oltre la metà dei pazienti assistiti dai Centri Diabetologici italiani. Il termine "Anziano con diabete mellito" è, comunque, un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile, oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere comorbilità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita; il contesto culturale, economico e sociale del paziente, non da meno, può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica. Alla luce di queste considerazioni, il paziente anziano con diabete mellito dovrebbe, in prima istanza, ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica, intesa nella sua accezione più ampia, che valuti: salute fisica, stato cognitivo, stato psico-emozionale, stato funzionale, condizione socio-economica, ambiente di vita.

Gli **obiettivi della terapia** del diabete nel paziente anziano dovrebbero comprendere:

- il controllo dell'iperglicemia e dei suoi sintomi;
- la prevenzione ed il trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari;
- il mantenimento di un buono stato di salute.

Gli obiettivi strategici della terapia

I trial clinici di intervento hanno dimostrato che sono necessari almeno 8–10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia), mentre per i benefici sull'incidenza di eventi CV sono sufficienti 2-3 anni di un migliore controllo dei valori pressori e dell'assetto lipidico. È evidente perciò che l'aspettativa di vita del paziente va confrontata con questi numeri, prima di definire gli obiettivi e schematicamente potremo perseguire obiettivi di emoglobina glicata ambiziosi (< 7%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone; obiettivi meno restrittivi (< 8.5-9%) per pazienti più fragili, con importanti comorbilità o con un'aspettativa di vita breve.

Quali farmaci usare?

La **Metformina** è un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del Diabete, in tutte le fasi della malattia. Il farmaco, oltre a migliorare il controllo glico-metabolico, sembra avere effetti sul metabolismo lipidico e su altri fattori di rischio CV. È un farmaco che non provoca ipoglicemia e ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi CV in RCT. È generalmente ben tollerata; è controindicata nei pazienti con una VFG < 30 mL/min e nelle condizioni cliniche di ipossia tissutale per il rischio di acidosi lattica. Giova ricordare, però, che recenti revisioni sistematiche non avrebbe evidenziato per la metformina un rischio maggiore di acidosi lattica rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti e che il suo uso nei pazienti affetti da scompenso cardiaco potrebbe ridurre la mortalità.

I **Glitazoni** sono farmaci che agiscono come agonisti del recettore PPAR-γ, esplicando un'azione insulino-sensibilizzante. NON provocano ipoglicemia. Un ampio Studio (PRO-ACTIVE) ha evidenziato una riduzione di alcuni eventi CV (IMA non fatale, ictus, mortalità generale) in un arco di 3 anni con l'uso di Pioglitazone. Gli eventi avversi sono rappresentati da: aumento ponderale, ritenzione idrica e scompenso cardiaco, riduzione della densità ossea. L'età non modifica sostanzialmente la farmacocinetica del pioglitazone, che quindi può essere un'alternativa alla metformina. D'altra parte, la possibilità di una ritenzione idrica deve comunque suggerire una certa prudenza nei pazienti con età > 75 anni, in cui può essere presente uno scompenso cardiaco latente.

L'**Acarbosio**, inibendo l'alfa-glucosidasi, ritarda l'assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, agendo, così, sulle escursioni glicemiche post-prandiali. L'efficacia sulla emoglobina glicata è minore rispetto ad altri farmaci. Non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e renale, ma presenta effetti collaterali (flatulenza e diarrea) che sovente limitano l'adesione alla terapia.

Le **Sulfoniluree** agiscono stimolando la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule. Si tratta di una classe eterogenea di molecole con diversa emivita e metabolismo. Possono provocare ipoglicemia e questo aspetto le penalizza alquanto nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze importanti (crisi anginose, aritmie, cadute). Diverse Linee Guida sconsigliano l'uso della Glibenclamide per la lunga durata d'azione (maggior rischio di

ipoglicemia) e per il suo effetto sul precondizionamento ischemico.

Le **Glinidi** (Repaglinide e Nateglinide) sono farmaci insulino-secretori, strutturalmente differenti dalle sulfoniluree, che agiscono su recettori beta-cellulari differenti. L'azione ipoglicemizzante delle glinidi è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente utili nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le iperglicemie post-prandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici inter-prandiali. La possibilità di assumere le Glinidi subito prima del pasto e di ometterne la somministrazione se il pasto viene saltato, ne fanno il farmaco di elezione per quei pazienti anziani che hanno regimi alimentari irregolari.

Farmaci che agiscono sull'asse delle incretine. Di più recente introduzione in commercio, comprendono gli agonisti/analoghi del GLP1 (farmaci iniettivi) e gli inibitori del DPP-4 (farmaci orali). Sono farmaci hanno dimostrato efficacia sul controllo glico-metabolico, con interessanti caratteristiche: non provocano ipoglicemia, fanno calare (analoghi GLP1) o sono neutri (inibitori DPP-4) sul peso; potrebbero offrire una protezione cardiovascolare aggiuntiva, dovuta ad effetti ancillari. Gli studi di intervento effettuati sui pazienti anziani riguardano gli inibitori del DPP-4 ed hanno dimostrato, oltre all'efficacia, una buona tollerabilità; il monitoraggio AIFA ha rilevato che i pazienti che si giovano maggiormente di questo tipo di trattamento sono proprio gli ultrasettantenni.

Quando il trattamento con ipoglicemizzanti orali risulta insufficiente o subentrano condizioni che lo controindichino, è indicata la **terapia insulinica**. L'insulina rimane a tutt'oggi la terapia più efficace nel ridurre l'emoglobina glicata. La scelta del regime terapeutico più appropriato dipende da molti fattori: alcuni strettamente metabolici (iperglicemia a digiuno o post-prandiale), altri clinici (presenza o meno di comorbilità o di importanti limitazioni funzionali), altri ancora di natura socio-economica (paziente che vive da solo o meno). Si potranno così scegliere regimi "minimali" (una iniezione quotidiana di insulina ad azione lenta o di miscela) o regimi un po' più complessi ("prandiale", basal-plus). In questi contesti l'uso degli Analoghi dell'insulina, sia rapidi che lenti, può essere particolarmente vantaggioso, perché, a parità di controllo metabolico, è minore l'incidenza di ipoglicemie ed è migliore il controllo dell'iperglicemia post-prandiale.

Bibliografia

- Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
- Standard of medical care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011, Suppl 1: S11.
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Amer Geriatr Soc 2003, 51: S265-80.
- A rational approach to the initiation of insulin therapy in older adults. Geriatr Aging 2009, 12: 136.
- Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Arch Int Med 2007, 167: 921-7.

Take-home message

Alessandro Cavarape
Udine

6° CONGRESSO CONGIUNTO AME-ANIED
9.00-17.00

Sessione diabete
h. 9.15-13.15

Il paziente diabetico in ospedale

Claudio Taboga
Udine

Contributo non pervenuto

Assistenza infermieristica al diabetico in reparto medico

Claudia Sannino
U.O.C Diabetologia, Azienda U.S.L. 6, Livorno

L'iperglicemia è di frequente riscontro tra i pazienti ospedalizzati con o senza diagnosi di diabete. Il rischio di ricovero per le persone diabetiche aumenta con l'età, la durata di malattia ed il numero delle complicanze.

In ospedale, il diabete costituisce una realtà trasversale a tutti i reparti: è presente almeno in un paziente su quattro nei reparti di degenza e in uno su due/tre in terapia intensiva cardiologica. Difficilmente il ricovero ospedaliero è dovuto ad eventi metabolici legati alla malattia (iperglicemia o ipoglicemie), più spesso lo si deve a eventi acuti che richiedono un ricovero urgente (ictus, infarto miocardico, infezioni, frattura o trauma) o a interventi chirurgici in elezione in persone con diabete. La presenza di diabete (noto o di nuova diagnosi) aumenta il rischio di infezioni e complicanze, peggiora la prognosi, prolunga la degenza media e determina un incremento significativo dei costi assistenziali.

È possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori di iperglicemia durante il ricovero in almeno due grosse categorie: diabete mellito pre-esistente al ricovero e diabete mellito di prima diagnosi; è inoltre importante distinguere i pazienti che si alimentano per via orale da quelli che si alimentano per via enterale o parenterale.

Al momento del ricovero del paziente diabetico in ospedale è necessario eseguire, oltre agli esami ematici di routine, l'emoglobina glicata. È inoltre indispensabile attivare la dieta o il colloquio con la dietista, valutare la terapia ipoglicemizzate eseguita a domicilio ed impostare la terapia insulinica. L'utilizzo dei principali ipoglicemizzanti orali (secretagoghi, biguanidi, tiazolinedioni), infatti, presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero, mal conciliandosi con le condizioni cliniche che inducono il ricovero. Nei rari casi in cui sarà mantenuta la terapia con ipoglicemizzanti orali, è necessario ridurre il dosaggio; particolare attenzione deve essere posta alla terapia con metformina, da sospendere se in programma esami con mezzo di contrasto. La sommini-

strazione di insulina è comunque la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato: è da preferire lo schema di somministrazione insulinica basal-bolus (analogo pronto ai pasti e insulina lenta serale), per la maggiore flessibilità necessaria nelle condizioni di instabilità clinica proprie dell'ospedalizzazione.

La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato, aggiornato frequentemente secondo protocolli di reparto, mentre deve essere abbandonato il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno". Ad integrazione dello schema terapeutico, possono essere usati algoritmi di correzione basati sui livelli di glicemia riscontrati e sulle variazioni terapeutiche apportate nei giorni precedenti e regolarmente registrate sulle STU di reparto. Tali algoritmi sono a completa gestione infermieristica.

L'obiettivo del controllo glicemico durante la degenza è stabilito tra 140 mg/dL pre-prandiale e 180 mg/dL post-prandiale (la determinazione della glicemia mediante sticks deve prevedere i controlli post-prandiali).

L'infusione insulinica endovenosa è il metodo più sicuro e adatto per gestire i pazienti che si alimentano per via parenterale o con iperglicemia persistente. L'infusione, che avviene tramite pompa o pompa-siringa, deve essere regolata attraverso algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici, validati nel contesto di applicazione, a gestione infermieristica. Tali algoritmi devono specificare in modo chiaro la soluzione da applicare (unità di insulina in mL di soluzione fisiologica) e la velocità di infusione, da regolare in base ai livelli di glicemia riscontrati nelle misurazioni precedenti mediante sticks. Il monitoraggio della glicemia deve avvenire ogni 3–4 ore, più frequentemente quando la glicemia è particolarmente alta o bassa.

Per quanto riguarda le emergenze metaboliche, l'infermiere di un reparto di medicina deve saper riconoscere e gestire in modo autonomo e immediato almeno l'ipoglicemia e coadiuvare il medico nel trattamento della chetoacidosi diabetica e della sindrome iperglicemica iperosmolare. L'infermiere è in grado di assumersi tali responsabilità, ma deve poter operare in modo sicuro e protetto. È quindi indispensabile adottare dei protocolli

Infine, l'infermiere del team diabetologico ha il compito di gestire il passaggio "protetto" dal reparto di degenza alla struttura specialistica ambulatoriale, attraverso un'educazione terapeutica di primo livello (terapia insulinica, autocontrollo glicemico domiciliare, prevenzione dell'ipoglicemia) già in fase di degenza.

Concludendo, il paziente diabetico è un paziente fragile, che richiede un'attenta e competente continuità di cura ed una dimissione protetta dall'ospedale al territorio. Sono pertanto indispensabili protocolli standardizzati e condivisi, sviluppati da un team multidisciplinare, per gestire il paziente diabetico durante la degenza ed un percorso di dimissione protetta.

Bibliografia

- AMD – SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009 – 2010.
- American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2010. Diabetes Care 2010, 33 (Suppl 1): 11-61.
- Delibera Giunta Regionale (Regione Toscana) n° 447 del 19/06/2007. Approvazione linee organizzative dell'attività diabetologica e percorso assistenziale per il paziente con diabete: percorso per il paziente con diabete durante il ricovero ospedaliero.

Assistenza infermieristica al diabetico in reparto chirurgico

Annamaria Dalmasso
Cuneo

Il diabete comporta un aumento della morbilità e un aumento della durata del ricovero, qualunque sia la diagnosi di ammissione, aumentando così i costi della degenza. Questo è un problema particolare nei pazienti chirurgici, per i quali i giorni di degenza in eccesso sono maggiori del 45% rispetto ai diabetici ricoverati in reparti medici. Il tasso di mortalità post-operatorio è segnalato fino al 50% più alto di quello della popolazione non diabetica.

Le ragioni di questi dati negativi sono multifattoriali:

- ipo/iperglicemia
- comorbilità multiple tra cui complicanze micro e macrovascolari;
- complessità della terapia multifarmacologica;
- uso inappropriato di insulina in infusione endovenosa;
- errori durante la conversione dell'insulina in infusione endovenosa ai farmaci abituali;
- infezione peri-operatoria.

Numerosi pazienti che accedono ad un reparto di chirurgia per una patologia suscettibile di trattamento chirurgico, sono diabetici già in trattamento e più o meno ben compensati, oppure si scoprono diabetici casualmente nella routine pre-operatoria all'intervento.

Si stima che circa il 25% dei pazienti diabetici richiede un intervento chirurgico. I tassi di mortalità dei pazienti diabetici sono stati stimati essere 5 volte maggiori rispetto ai non diabetici, spesso legati a un danno d'organo causato dalla malattia.

Le infezioni rappresentano il 66% delle complicanze post-operatorie e quasi un quarto delle morti peri-operatorie nei pazienti con diabete mellito. Lo stretto controllo delle glicemie è fondamentale per ridurre le infezioni. Oltre a complicanze infettive post-operatorie, aumenta il rischio di ischemia miocardica nei pazienti con diabete mellito sottoposti a chirurgia cardiaca e non.

I benefici del controllo glicemico sono ben documentati, anche se è difficile definire il target ottimale di glicemia. È dimostrata una significativa riduzione della mortalità con l'uso di un'infusione continua di insulina per mantenere il controllo glicemico tra 90-130 mg/dL, ma questo può essere causa di maggiore incidenza di ipoglicemia grave. Bilanciare i rischi di ipoglicemia rispetto ai benefici noti su mortalità e morbilità è l'obiettivo prioritario da raggiungere con il controlllo glicemico intensivo. Nuove linee guida terapeutiche attualmente consigliano obiettivi glicemici meno rigorosi, in genere tra 80-150 mg/dL. L'obiettivo finale nella gestione dei pazienti daibetici è di ottenere risultati equivalenti a quelli dei pazienti senza diabete. È verificata l'efficacia di una valida gestione di un team multidisciplinare, sia per una completa valutazione peri-operatoria, sia per la gestione intra- e post-operatoria.

Ad aprile 2011 il National Health System britannico ha pubblicato le linee guida per la gestione del diabete nel paziente chirurgico adulto. Le raccomandazioni coprono tutte le fasi del percorso del paziente. Il processo di gestione deve essere previsto senza soluzione di continuità, con una programmazione anticipata di tutto. Le linee guida sono destinate in primo luogo alla gestione dei pazienti diabetici avviati alla chirurgia di elezione. La maggior parte delle raccomandazioni può essere applicata al paziente in emergenza chirurgica, tenendo in considerazione che molti di questi pazienti sono ad alto rischio e possono richiedere assistenza in terapia intensiva.

Anche gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito al capitolo VIII prevedono delle raccomandazioni per la cura del diabetico in ospedale, con riferimento ai trattamenti chirurgici. In particolare modo vengono presi in

considerazione: la gestione terapeutica, la misurazione della glicemia, l'uso di anti-diabetici orali e l'uso di insulina. Il tutto è riassunto in un "Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche". Un capitolo tratta anche l'uso del microinfusore. Per quanto riguarda la terapia insulinica in infusione endovenosa, è presentata una tabella di gestione derivata da quella in uso presso la Yale University di New Haven. Il protocollo di infusione dà indicazioni sull'inizio dell'infusione, sul monitoraggio della glicemia, sulle modificazioni della velocità di infusione in base ai valori glicemici. Sempre gli Standard di Cura proseguono con il ripristino della terapia sottocutanea, alimentazione, e indicazioni all'autogestione terapeutica e alla prevenzione delle ipoglicemie.

In tutto questo percorso, l'assistenza infermieristica gioca un ruolo importante. Si parte da una attenta pianificazione del percorso di cura, tenendo in considerazione gli specifici bisogni del paziente con diabete con riferimento al tipo di trattamento in corso nel singolo paziente:

- trattato solo con dieta;
- in terapia con ipoglicemizzanti orali;
- in terapia insulinica;
- con diabete non noto.

Una buona valutazione iniziale pre-operatoria permette di prevenire e correggere le eventuali condizioni di scompenso glico-metabolico e di conseguenza le future alterazioni dei processi di cicatrizzazione delle ferite chirurgiche e il rischio di infezioni. Il paziente diabetico che segue un regime alimentare e terapeutico adeguato è in grado di affrontare lo stress chirurgico, anche associato al digiuno pre- e post-operatorio, mantenendo una condizione clinica ottimale.

In fase pre-operatoria, dopo attenta consulenza dello specialista, spetta all'infermiere il controllo dei profili glicemici e l'adeguamento alla terapia prescritta, compresa la sospensione della terapia orale nelle ore precedenti l'intervento.

Nel diabete tipo 1 e nel tipo 2 in caso di interventi di chirurgia maggiore la terapia può essere solo insulinica endovenosa. Anche in questi casi, il compito dell'infermiere prevede attenzione alla somministrazione della terapia prescritta e al controllo dei profili glicemici previsti, con relativa valutazione e adeguamento delle infusioni, facendo riferimento agli schemi in uso.

A seconda del tipo di intervento e alla ripresa dell'alimentazione, l'infermiere deve, in collaborazione con il medico e seguendone le prescrizioni, valutare i valori delle glicemie in relazione con la normale ripresa della completa rialimentazione, per permettere la più rapida ripresa possibile della terapia abituale. Obiettivi, quindi, di una buona assistenza infermieristica ad un paziente che va incontro ad un intervento chirurgico sono:

- buona pianificazione al momento del ricovero, per valutare e prevenire lo scompenso glico-metabolico, con conseguente riduzione di stress chirurgico e rischio di infezioni della ferita chirurgica;
- corretta somministrazione delle terapie;
- monitoraggio attento delle glicemie;
- attenzione ad una corretta rialimentazione.

Il coinvolgimento del tea specialistico (diabetologo, infermiere dedicato) a supporto del medico di reparto può ridurre i tempi di degenza, migliorare il controllo glicemico e l'esito finale. Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri.

Educazione del paziente. Educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo. I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati, in modo da garantire una gestione sicura in ambiente extra-ospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio di diabetologia.

Bibliografia

- Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2011.
- Gestione peri-operatoria del paziente diabetico. Medscape 2011.
- Linee guida 2011 del National Health System Britannico. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards (aprile 2011). http://www.diabetes.org.uk/Professionals/Publications-reports-and-resources/Reports-statistics-and-case-studies/Reports/Management-of-adults-with-diabetes-undergoing-surgery-and-elective-procedures-improving-standards-/

Terapia medica nutrizionale nel diabetico ospedalizzato

Raimonda Muraro
Dietista, SOS Diabetologia, Monfalcone, Ass. 2 Isontina

La terapia nutrizionale rappresenta un cardine nella prevenzione e cura del diabete. Si inizia a parlare di Terapia Medica Nutrizionale (MNT) nel 1994, in cui l'ADA raccomanda "un percorso volto a modificare lo stile di vita con il coinvolgimento della persona con diabete, prendendo in considerazione le sue preferenze personali, culturali e la sua volontà al cambiamento". La MNT comprende:

1. valutazione nutrizionale;
2. identificazione di obiettivi nutrizionali individuali;
3. intervento nutrizionale concordato e individualizzato;
4. valutazione dei risultati.

Queste considerazioni sulla valutazione dei pazienti sono importanti per tutti i soggetti diabetici, indipendentemente dall'ospedalizzazione. Il programma terapeutico può differire in condizioni di ricovero: ad esempio un paziente potrebbe assumere ipoglicemizzanti orali a domicilio, ma una terapia insulinica in ospedale, e a causa di questa modifica non sapere cosa e quanto mangiare. Spesso in ospedale è difficile seguire uno schema alimentare normale, in molti casi l'alimentazione stessa presenta dei problemi: vi sono soggetti inappetenti, altri sono affetti da patologie che ne determinano l'impossibilità ad alimentarsi, altri ancora possono essere posti a digiuno per os per necessità diagnostico-terapeutiche.

Tra gli ostacoli che un paziente può incontrare nel mantenere un adeguato stato nutrizionale, vi possono essere l'aumento delle esigenze caloriche e nutrizionali conseguenti allo stress catabolico, le variazioni terapeutiche, la necessità di una nutrizione entrale o parenterale o di una dieta modificata. Importante tener presente quali siano gli obiettivi nutrizionali per pazienti diabetici ospedalizzati (2):

1. ottenere e mantenere un controllo metabolico ottimale per favorire la guarigione;
2. considerare la coesistenza di complicanze;
3. adeguare l'apporto calorico ai fabbisogni attuali;
4. tenere conto dei gusti e delle preferenze: culturali, etniche, religiose;
5. sviluppare un adeguato programma di educazione e di follow-up.

Il fabbisogno calorico della maggior parte dei soggetti ricoverati corrisponde a circa 25-35 kcal/kg di peso corporeo. I pazienti con una normale funzione epatica o renale richiedono circa 1-1.5g di proteine/kg di peso corporeo, a seconda del grado di stress catabolico. L'alimentazione enterale o quella parenterale andrebbero prese in considerazione solamente nei casi di impossibilità ad assumere un adeguato apporto nutrizionale a causa di problemi alimentari o per condizioni patologiche (NICE guideline, 2006).

Una volta completata la valutazione globale, è possibile stabilire un programma nutrizionale che comprende la modifica della dieta e l'adozione di trattamenti nutrizionali specialistici. La MNT per il diabetico è dettata da

evidenze scientifiche e linee guida (4,5) non sempre osservate; esistono ancora numerose opinioni errate su nutrizione e diabete, come ad esempio la scelta della mela come la frutta più indicata, oppure la riduzione di alcuni carboidrati (CHO) dalla dieta, come pane o patate. Ai soggetti diabetici ospedalizzati non insulino-trattati è utile suggerire un'alimentazione equilibrata; per i soggetti con BMI superiore a 30 è importante una riduzione dell'apporto calorico, in modo che la degenza possa rappresentare un esempio di stile alimentare. È stato dimostrato che un modesto calo ponderale riduce l'insulino-resistenza negli individui in sovrappeso od obesi. La perdita di peso è raccomandata a tutti gli individui che sono a rischio o che hanno il diabete (4). L'intervento nutrizionale ai diabetici insulino-trattati deve avere un apporto in CHO costante, perché è importante adeguare la terapia insulinica ai CHO assunti. È noto che i CHO (costituiti da zuccheri semplici e complessi) sono il macronutriente maggiormente responsabile dell'andamento glicemico. La strategia chiave per raggiungere un buon controllo glicemico è data dal monitoraggio dei CHO, sia esso raggiunto con il conteggio dei CHO, che con gli scambi. Per la terapia nutrizionale del diabetico sono da preferire i CHO complessi provenienti da cereali integrali, legumi, oltre a frutta, verdura e latte scremato (5). Per il paziente diabetico ospedalizzato si possono delineare alcune considerazioni, sia con vitto comune che con dieta modificata (dieta liquida, semiliquida o semisolida), ma l'importante è che la dieta abbia un contenuto stabile di CHO. Per la dieta liquida o semiliquida è suggerito un apporto di 200 g di CHO al giorno, fra pasti e spuntini (ADA 2008). La regolarità e costanza dei CHO della dieta è a volte ostacolata dall'inappetenza del paziente o dall'assunzione di alimenti al di fuori dei pasti prefissati.

Per il diabetico in ospedale è bene valutare quando sia necessario un intervento dietistico:

- per pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione;
- per pazienti in alimentazione enterale;
- per coloro che necessitano di dieta a consistenza modificata;
- per diabetici all'esordio, scompensati o con cambio terapia.

Una consulenza dietistica, presso il centro diabetologico di riferimento, può essere importante anche alla dimissione, per l'adeguamento e il follow-up della MNT.

Bibliografia

1. Boucher JL, Swift CS, Franz MJ, et al. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia: implications for nutrition practice and the food and nutrition professional. J Am Diet Assoc 2007, 107: 105-11.
2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004, 27: 553-91.
3. Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ, et al. Diabetes Nutrition Recommendations for health Care Institutions. Diabetes Care 2004, 27 Suppl 1: S55-7.
4. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008, 31 Suppl 1: S61-78.
5. AMD, SID – Standard italiani per la cura del diabete mellito, anno 2009-10.

Assistenza infermieristica al diabetico in reparto di endocrinologia/ diabetologia

Cristina Sartori
SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

Il diabete è una patologia cronica che richiede non solo la prescrizione di un appropriato regime alimentare e farmacologico, ma anche e, in modo particolare, educazione intensiva, partecipazione, collaborazione e coinvolgimento del paziente. Il paziente diabetico infatti, se non adeguatamente seguito da operatori sanitari esperti, è esposto non solo ad un rischio maggiore di sviluppare le complicanze croniche, ma anche ad una maggiore probabilità di mortalità. In alcuni studi recenti è stato ampiamente dimostrato che tali situazioni possono essere decisamente limitate con il conseguimento di un equilibrio glicemico ottimale, sia nei diabetici di tipo 1 (DCCT) che in quelli di tipo 2 (UKPDS).

Il progresso culturale e tecnologico della scienza, sia medica che infermieristica, e l'innalzamento della vita media della popolazione hanno determinato un incremento dei "bisogni di salute". Tali metamorfosi hanno portato a notevoli trasformazioni e innovazioni nell'assistenza e nell'educazione infermieristica, anche in campo diabetologico, in quanto sia il monitoraggio psico-fisico che la gestione del regime terapeutico del paziente fanno parte del repertorio e delle abilità prioritarie del personale infermieristico di Diabetologia. L'evoluzione dell'assistenza infermieristica in Diabetologia si è sviluppata attraverso le varie esperienze professionali e si è focalizzata, perlomeno negli ultimi anni, sull'educazione e sulle necessità di autogestione del paziente diabetico. Si può affermare ed attestare che il ruolo primario dell'infermiere, in un servizio di Diabetologia, è offrire un trattamento ed un'educazione di qualità, fondate sulle attuali conoscenze e standard di cura. "Salute per tutti entro l'anno 2000" ha costituito dal 1977, con le sue strategie nazionali, la pietra angolare dell'OMS, affermando che i sistemi sanitari efficienti dipendono da personale sanitario la cui formazione di base e continua sia conforme e adeguata ai reali bisogni delle comunità. Più volte l'OMS ha raccomandato e sollecitato di pianificare programmi di formazione atti a motivare gli infermieri, per analizzare e risolvere le esigenze sanitarie dei pazienti diabetici che dovranno assistere. Oggi l'infermiere deve:

- essere competente nel percepire le esigenze emergenti della realtà in cui svolge la sua professione;
- essere in grado di individuare e riconoscere i bisogni della salute del singolo e della collettività;
- acquisire maggiore flessibilità, responsabilità e consapevolezza nel pianificare, valutare ed attuare l'intervento;
- essere dotato di notevole senso critico e maggiore consapevolezza della propria autonomia professionale.

A comprovare quanto sopra esposto, è appropriata la parte introduttiva dei profili professionali e l'annullamento del mansionario che limitava notevolmente l'attività del personale infermieristico. Ruolo dell'infermiere di Diabetologia è valutare i bisogni del paziente, formulare la diagnosi infermieristica, valutare e svolgere l'assistenza e l'educazione infermieristica, assistere i pazienti nell'attuazione del piano di trattamento e di prevenzione delle complicanze croniche. Sono di competenza dell'infermiere di Diabetologia:

- valutare i bisogni e le conoscenze del paziente diabetico;
- analizzare gli aspetti psico-sociali e la qualità di vita del paziente;
- favorire l'autocontrollo;
- educare il paziente diabetico all'autogestione;
- promuovere e salvaguardare il suo stato di salute.

L'infermiere coinvolto nell'organizzazione

dei programmi educativi, deve essere competente e idoneo sia nell'insegnamento che nella comunicazione, con un continuo e costante aggiornamento, non solo nei confronti della gestione della patologia diabetica, ma anche per quanto attiene gli aspetti psicologici e pedagogici dell'approccio con il paziente diabetico. Gli standard di cura dell'infermiere di Diabetologia, facendo riferimento alla rivista American Association of Diabetes Educators sono: valutazione - diagnosi - identificazione degli obiettivi - pianificazione - implementazione - educazione all'autogestione del diabete - promozione alla salute - rivalutazione, mentre gli standards della performance professionale indicati sono: qualità di cura - autovalutazione - cultura professionale - collegialità - etica -collaborazione - ricerca.

Bibliografia

- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical Diabetes 1998, 16: 27-36.
- Funnel M. Role of nurse in the implementation of intensified management. Diabetes Rev 1994, 2: 322-30.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive tratment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993, 329: 977-86.
- Erle G, Corradin H. Il diabete e l'educazione: metodologia e obiettivi. Casa Editrice Ambrosiana, 1997.

Sessione tumori
h. 15.00-17.00

Follow-up del cancro tiroideo

Marco Attard
Palermo

Il follow-up del paziente operato per tumore della tiroide si fonda sulle proprietà peculiari della malattia (secrezione di tireoglobulina e capacità di captare lo ^{131}I) e sullo studio ecografico del collo. Negli ultimi anni numerose segnalazioni hanno sottolineato il ruolo fondamentale che ha assunto lo studio ecografico del collo nel follow-up dei pazienti a basso rischio di recidiva neoplastica; questa metodica, infatti, consente di individuare tempestivamente la presenza di recidive in loggia tiroidea e nelle stazioni linfonodali del collo, anche quando il marcatore neoplastico (tireoglobulina) non è alterato. Il ruolo della scintigrafia totale corporea (^{131}I-WBS) è stato fortemente ridimensionato e la sua utilizzazione viene riservata a casi selezionati e/o dopo dose terapeutica del radiofarmaco.

Lo studio del paziente operato inizia con la ricerca, la valutazione e l'eventuale trattamento delle complicanze chirurgiche (ipoparatiroidismo e motilità delle corde vocali) e continua con il follow-up della neoplasia (stadiazione volta alla valutazione del rischio di recidiva). Numerosi parametri (età, sesso, dimensione del tumore, diffusione locale e a distanza, grading patologico, …) sono utilizzati nella stadiazione del tumore tiroideo; questa valutazione offre la possibilità di suddividere i pazienti in "classi di rischio" e quindi di etichettare il singolo caso quale neoplasia ad alto, medio o basso - bassissimo rischio di recidiva. I pazienti a basso rischio di recidiva sono numericamente molto rappresentati, raggiungendo l'80-95% di tutti i casi di tumore tiroideo. Nella pratica clinica il paziente operato per carcinoma differenziato della tiroide viene assegnato ad una classe di rischio: le decisioni inerenti il trattamento post-chirurgico e le modalità di follow-up saranno consequenziali.

Il protocollo ideale dovrebbe avere un elevato valore predittivo negativo, tale da escludere da inutili procedure diagnostiche e da terapie, potenzialmente dannose, i pazienti con rischio di recidiva pressocché nullo, ma allo stesso tempo un'elevata sensibilità, sufficiente ad individuare precocemente la persistenza - recidiva di malattia (pazienti con rischio medio-alto). Tra i numerosi sistemi di stadiazione disponibili, quello raccomandato dalle linee guida è il TNM; va sottolineato che questo sistema non tiene conto di alcuni elementi, che però giocano un ruolo nella prognosi della malattia (istologia più aggressiva, metastasi linfonodali con invasione extra-capsulare, resezione incompleta della neoplasia, precedente irradiazione cervicale, familiarità).

I due principali obiettivi del follow-up del paziente operato per tumore tiroideo riguardano:

a) la decisione circa l'utilità/necessità di effettuare il trattamento ablativo con ^{131}I;
b) le modalità di sorveglianza del paziente, al fine di individuare tempestivamente la persistenza e/o la recidiva della malattia e monitorarne le variazioni a seguito delle terapie.

Il trattamento radiometabolico con ^{131}I viene effettuato per "ablare" il residuo ghiandolare e "siderare" le eventuali metastasi; offre indubbi vantaggi:

a) aumenta la specificità del marcatore tireoglobulina;
b) aumenta la sensibilità della scintigrafia total body durante il follow-up;
c) diminuisce la frequenza di recidive e, probabilmente, anche la mortalità per eradicazione di focolai microscopici residuali.

Sulle indicazioni al trattamento permangono ancora delle aree grigie: oltre ai casi limite (la somministrazione di ^{131}I non è indicata nei microcarcinomi, mentre è necessaria nei pazienti che presentano tumori invasivi o con metastasi a distanza), in parecchie circostanze la scelta di somministrare lo ^{131}I viene affidata ai singoli Centri, senza indicazioni assolute da parte delle linee guida ("selective use").

Gli strumenti a disposizione del Clinico per sorvegliare e monitorare il paziente nel follow-up sono:

a) l'ecografia del collo;
b) la scintigrafia total body con ^{131}I;
c) il dosaggio della tireoglobulina sierica;
d) la radiologia tradizionale, la TAC e la RMN;
e) la scintigrafia scheletrica, la scintigrafia con traccianti positivi e la PET.

Come già anticipato lo studio ecografico del collo (completato dall'esame citologico di agoaspirato) riveste oggi un ruolo centrale, specialmente nei frequenti casi a basso rischio. La scintigrafia total body, che trova un limite assoluto nei casi di lesioni metastatiche de-differenziate non avide di iodio, viene effettuata quasi esclusivamente dopo la somministrazione di una dose terapeutica di radiofarmaco e non come momento iniziale di stadiazione. La tireoglobulina (Tg) rappresenta un marcatore specifico e sensibile nel monitoraggio dei pazienti operati per carcinoma differenziato della tiroide. Bisogna tener conto che non esistono dei valori soglia rigidamente stabiliti (in linea teorica il paziente operato e trattato con ^{131}I dovrebbe avere tireoglobulina indosabile); per questo ogni centro di riferimento dovrebbe validare il proprio cut-off. Definendo correttamente metodologia e soglia, il dosaggio della Tg è la procedura di follow-up più sensibile e meno invasiva; è stata documentata una ottima correlazione con lo stato clinico: solo in un limitato numero di casi sono dimostrabili ecograficamente metastasi cervicali con Tg indosabile. È necessario testare i sieri nei quali si dosa la Tg con un metodo accurato per la determinazione degli Tg-Ab e non considerare attendibili i risultati ottenuti nei sieri Tg-Ab positivi.

Da qualche anno la disponibilità del TSH ricombinante umano (rhTSH) ha facilitato e reso meglio tollerabile il follow-up dei pazienti neoplastici : la determinazione della Tg in ipotiroidismo viene oramai sostituita routinariamente dal dosaggio della stessa dopo stimolo con rhTSH.

Le peculiari caratteristiche del cancro tiroideo rendono spesso inutile il ricorso nel follow-up ad altre tecniche d'imaging. Raramente (nei casi meno fortunati … invasione locale, metastasi a distanza non iodocaptanti …) può però rendersi necessario il ricorso ad altre indagini (TAC, RM, PET, …).

Per ultimo, bisogna ricordare che la terapia con L-tiroxina, che ovviamente deve essere instaurata in tutti i pazienti operati per carcinoma della tiroide, ha due scopi: a) ristabilire l'eutiroidismo; b) sopprimere la secrezione di TSH, in modo da ridurre la crescita delle cellule tumorali. Esiste però il rischio di indurre una tireotossicosi subclinica prolungata, con effetti secondari a breve e lungo termine (osso, cuore). Per tale ragione, nei casi a basso rischio ed in quelli « guariti » la posologia della L-tiroxina deve essere riconsiderata in termini sostitutivi e non soppressivi.

Bibliografia

- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 19: 1167-214.
- Durante C, Attard M, Torlontano M, et al; Papillary Thyroid Cancer Study Group. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 4882-8.

Follow-up del cancro tiroideo: esecuzione del Thyrogen test e percorso assistenziale per radioiodio terapia

Laura Guercioni

S.S.Endocrinologia e diabetologia, Bologna

Il Thyrogen test (test con TSH ricombinante - rhTSH) è utilizzato come test diagnostico di stimolo della tireoglobulina, per valutare eventuali recidive di carcinoma differenziato della tiroide, poiché la tireoglobulina è prodotta solo dalle cellule tiroidee, e le cellule dei tumori differenziati della tiroide nella maggior parte dei casi mantengono questa proprietà. L'rhTSH test può anche essere usato come stimolo per la captazione dello iodio radioattivo (^{131}I), per effettuare la scintigrafia total body diagnostica, senza la sospensione della terapia con levo-tiroxina, oppure per la preparazione alla terapia con ^{131}I.

È indiscutibile il vantaggio dell'uso di rhTSH nel ridurre il disagio del paziente provocato dallo stato di ipotiroidismo da sospensione prolungata dell'ormone tiroideo.

Test Thyrogen

- 1° giorno:
  - ore 8.00 a digiuno prelievo ematico per il dosaggio di TSH, FT_4, Tg e Ab anti-Tg;
  - ore 9.00: prima somministrazione di Thyrogen 1 fl 0.9 mg i.m. Prima della somministrazione si illustrano al paziente i possibili effetti collaterali: nausea (11%), debolezza, cefalea (6%), vomito, stanchezza, febbre, affaticamento, tutti sintomi sopportabili che non pregiudicano le normali attività quotidiane; molto rare le reazioni allergiche.
- 2° giorno - ore 9.00: dopo avere chiesto e verificato se sono comparse reazioni post-iniezione, si esegue seconda somministrazione di Thyrogen 1 fl 0.9 mg i.m.
- 3° giorno - ore 8.00: prelievo ematico per dosaggio di TSH. Se programmata l'esecuzione della scintigrafia total body, si invia il paziente in Medicina Nucleare per la somministrazione di ^{131}I.
- 5° giorno - ore 8.00: si esegue prelievo ematico per dosaggio di Tg. Se programmata l'effettuazione della scintigrafia total body, si invia il paziente in Medicina Nucleare per la rilevazione scintigrafica.

Terapia con radioiodio

Nei tumori differenziati della tiroide la terapia con ^{131}I viene utilizzata:

- dopo la terapia chirurgica a scopo ablativo dei residui tiroidei;
- per trattare i residui di tumore e/o le metastasi iodiocaptanti.

La terapia consiste nella somministrazione per via orale di una o più compresse contenenti il radiofarmaco.

Lo Iodio-131 viene captato attivamente dalle cellule follicolari della tiroide con un meccanismo attivo tipico dei tessuti altamente specializzati e tale capacità può essere conservata anche nelle cellule dei tumori tiroidei differenziati.

La scintigrafia totale corporea effettuata alla dimissione, evidenzia le sedi di captazione del radiofarmaco e fornisce elementi fondamentali per i successivi provvedimenti terapeutici, se si rilevano metastasi, o un utile riferimento di confronto ai controlli successivi.

Per la somministrazione del radiofarmaco ad attività superiori a 600 MBq (come avviene nei pazienti operati per carcinoma tiroideo) è richiesto per legge il ricovero e la degenza media può variare dai 2 ai 4 giorni. Il tempo effettivo di degenza è variabile, in relazione al metabolismo individuale del radio-farmaco che dipende dall'attività somministrata, dalla rapidità di eliminazione (dagli emuntori naturali: reni, intestino e ghiandole salivari), dalla quota di ^{131}I non captata e dalla percentuale di captazione di ^{131}I a livello della massa neoplastica residua.

In previsione della terapia, occorre un'adeguata preparazione, atta ad ottimizzare i risultati della stessa: dieta carente di iodio e induzione di ipotiroidismo (endogeno, con sospensione di levo-tiroxina, o esogeno, con rhTSH). Successivamente al trattamento, occorrerà seguire semplici norme di comportamento, al fine di ottimizzare la radioprotezione dei familiari conviventi e della popolazione in generale (D.Lgs. 187/2000). Tali informazioni verranno fornite dal Medico responsabile e personalizzate per ciascun paziente al momento della dimissione.

Per una corretta preparazione all'assunzione della terapia, è necessario rispettare una dieta priva o povera di alimenti che contengono iodio, nelle due settimane che precedono la somministrazione del radio-farmaco. Gli alimenti da evitare sono: sale iodato, sale marino, sale integrale, latte, burro, formaggi di ogni tipo, pesce, crostacei e molluschi, alghe, uova, maionese, prodotti a base di soia, cibi insaccati, cioccolato, frutta secca ed oleosa, alimenti con i coloranti E127 ed eritrosina, cibi con gli additivi algin, corragen, agar-agar. Altre fonti di iodio da evitare e da sospendere 3 settimane prima del trattamento: caramelle disinfettanti del cavo orale contenenti iodio, integratori alimentari contenenti iodio o a base di alghe, dentifrici e collutori iodati, tinture per capelli, creme anticellulite a base di iodio. Se il paziente è in terapia con amiodarone, questa va sostituita e la terapia iodiometabolica posticipata di 3-6 mesi. È inoltre indispensabile non aver praticato esami di radiologia diagnostica con mezzo di contrasto idrosolubile nel mese antecedente la terapia.

Il medico, durante la visita di programmazione della radioterapia con Iodio-131, prescrive la sospensione dei farmaci contenenti ormoni tiroidei, da effettuare 3-4 settimane prima della terapia, al fine di ottenere uno stimolo "adeguato" del TSH endogeno (> 30 mU/L), oppure in alternativa, quando vi siano particolari motivazioni e/o indicazioni cliniche, stabilisce la preparazione con rh-TSH (Thyrogen fl da 0.9 mg da effettuare 1 fl i.m. al dì nei due giorni precedenti la somministrazione di ^{131}I).

72 ore prima della terapia vengono eseguiti gli esami di screening, per le donne in età fertile anche il β-hCG perché la gravidanza è una controindicazione assoluta alla terapia con Iodio radioattivo.

All'ingresso in reparto viene eseguita la visita medica di controllo e, dopo aver valutato l'idoneità e fatto firmare al paziente il consenso informato alla terapia stessa, viene somministrato il radiofarmaco.

Dopo l'assunzione dello Iodio, i pazienti vengono sistemati nelle stanze di degenza del reparto, radioprotette. Il paziente non può uscire dalla stanza sino alla dimissione, non può ricevere visite da parte di familiari od amici, in quanto l'accesso al reparto è consentito esclusivamente ai pazienti ed al personale sanitario autorizzato. Durante il ricovero viene fornita una dieta ricca di scorie ed il materiale a perdere: posate, piatti, tovaglioli, fazzoletti, lenzuola. Nei due-tre giorni dopo la somministrazione della terapia, è consigliabile bere almeno tre litri di acqua al giorno e mantenere un alvo regolato; per favorirlo verrà proposto anche l'uso di lassativi, al fine di minimizzare il tempo di transito nell'intestino del radio-farmaco. Trascorse almeno 24 ore dall'assunzione del radio-farmaco, è utile masticare chewing-gum o caramelle al limone, per aumentare il flusso di saliva e quindi ridurre il tempo di permanenza del radio-farmaco nelle ghiandole salivari maggiori, favorendo la più rapida eliminazione e riducendo il rischio di possibili sequele nel periodo successivo alla terapia.

La terapia è ben tollerata dalla maggioranza dei pazienti; sono comunque possibili modesti effetti collaterali, quali cefalea, nausea, dolore alla deglutizione, ed edema al collo: tali effetti sono reversibili con l'uso di anti-infiammatori.

La dimissione avviene solo dopo che il personale della Fisica sanitaria abbia verificato che la quantità di radiazione emessa rientri nei termini previsti dalla legge (D.Lgs. 187/2000): le prescrizioni delle norme di comportamento da seguire saranno personalizzate, tenendo conto anche delle informazioni circa lo stile di vita e la composizione del nucleo familiare del paziente (rilevate con apposito questionario), e indicate in modo chiaro per la radioprotezione dei familiari e della popolazione in generale.

Bibliografia

- Cooper D S, Doherty G M, Haugen B R, et al. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009, 19: 1167-214.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 3668–73.

Tumori neuro-endocrini

Marco F. Manzoni
Milano

Contributo non pervenuto

Assistenza infermieristica nei pazienti con NET

Monia Valota
U.S. Neuroendocrinologia, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo

Durante il lungo e difficoltoso percorso diagnostico per i tumori neuroendocrini (NET), all'infermiera vengono richieste alcune **competenze specifiche**:

a. accuratezza nella preparazione e nell'esecuzione degli esami di laboratorio;
b. organizzazione dell'esecuzione degli esami di diagnostica per immagini;
c. soddisfazione del bisogno di apprendere delle persone assistite.

Gli **esami di laboratorio** utili per la diagnosi sono numerosi: cromogranina A, enolasi neurone specifica, polipeptide pancreatico, gonadotropina corionica, gastrina, insulina glucagone, VIP, peptide PTH-correlato, calcitonina, GHRH, ACTH, CRH, acido 5-idrossi-indolacetico. Non tutti sono indispensabili e non tutti sono ampiamente disponibili. È importante che l'infermiera conosca le condizioni che possono alterare, in fase pre-analitica il risultato dei dosaggi:

a. cromogranina A: farmaci (inibitori della pompa protonica e anti-H_2), fumo, gravidanza, gastrite cronica atrofica, iperplasia delle cellule ECL, presenza di Helicobacter pylori, malattie infiammatorie intestinali; contaminazione batterica intestinale, morbo di Whipple, ipertensione arteriosa, BPCO, condizioni di aumentata attività simpatica, insufficienza renale epatica e cardiaca, malattie neuropsichiatriche croniche; è comunque da sottolineare che nessuna di queste situazioni porta ad aumento dei livelli di oltre 4 volte il limite superiore di norma, come si può osservare in presenza di NET;
b. acido 5-idrossi-indolacetico (su raccolta urine delle 24 ore acidificate con HCl): prima di eseguire la raccolta urinaria eliminare per 7 giorni banane, avocado, kiwi, ananas, frutta secca, susine, pomodori, melanzane, caffè, tè, cacao, cioccolata, vaniglia, dolci (consentiti zucchero e marmellata, esclusa quella di susine).

Poiché non tutti gli esami di laboratorio vengono eseguiti presso la singola struttura, è importante organizzare la raccolta dei campioni con una tempistica e una conservazione corretta, per la spedizione nella struttura adeguata.

Diagnostica per immagini. Sono eseguibili numerose procedure, alcune delle quali richiedono una preparazione particolare.

a. Ecografia addome: esame poco costoso, necessita del digiuno ed eventualmente della vescica piena.
b. EGDS: esame poco costoso, necessita di digiuno ed eventuale sedazione (se richiesta dalla persona assistita).
c. Eco-endoscopia: metodica operatore-dipendente non ampiamente disponibile.
d. TC addome spirale con studio multifasico: metodica di larga diffusione, che presenta una buona sensibilità diagnostica, richiede solo il digiuno e il dosaggio preliminare di glicemia e creatininemia, nonché la valutazione di una possibile allergia al mdc.
e. RMN: metodica con sensibilità diagnostica dell'85% per lesioni pancreatiche, di larga diffusione, richiede solo digiuno e dosaggio preliminare di creatininemia.
f. Octreoscan: metodica non eseguita in tutte le strutture, richiede l'eventuale sospensione della terapia con analoghi della somatostatina.
g. PET-TC con ^{68}Ga-DOTATOC: metodica poco diffusa, anche se ha migliore sensibilità e accuratezza diagnostica.

Anche in questo caso, la mancata disponibilità di tutte le metodiche in ogni singola struttura richiede un'accurata organizzazione e collaborazione interdisciplinare con altre strutture ospedaliere.

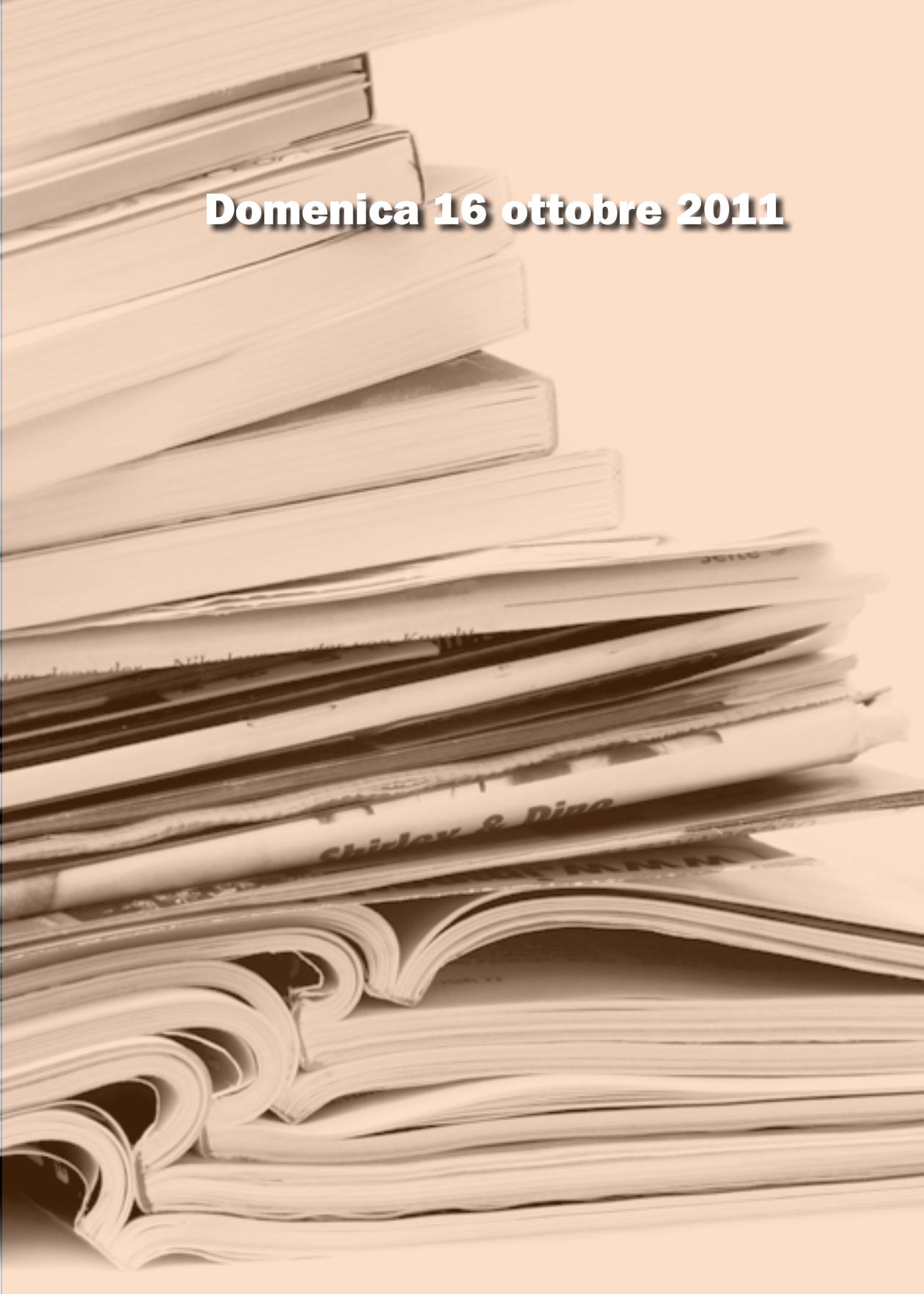
Il **bisogno di apprendere**, conseguente al deficit di conoscenze, è quello maggiormente rilevato dalla persona assistita affetta da NET, pertanto obiettivi dell'infermiera saranno:

a. a medio e lungo termine far comprendere alla persona assistita le informazioni fornite, in maniera che possa collaborare ai trattamenti;
b. a lungo termine mettere la persona assistita in grado di utilizzare autonomamente e in modo pertinente le risorse del sistema sanitario-assistenziale.

In **conclusione**, per poter effettuare una corretta diagnosi di NET, è importante una collaborazione interdisciplinare durante il percorso diagnostico, con personale infermieristico dedicato e adeguatamente formato.

Bibliografia di riferimento

- Attanasio R, Borretta G, Papini E, Toscano V. Manuale di endocrinologia clinca. Edizioni Medico Scientifiche Torino, 2010.
- Wilkinson JM. Diagnosi infermieristiche con NOC e NIC. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2009.
- Casati M. La documentazione infermieristica. Edizioni McGraw-Hill, Milano giugno 2005.

Domenica 16 ottobre 2011

Simposi
h. 9.30 – 10.20

Aula 2
Focus On Diabete Gestazionale: criteri diagnostici e prognostici

Vecchi e nuovi criteri

Alessandra Sforza
Bologna

Contributo non pervenuto

Aspetti prognostici

Angela Napoli
Roma

L'attuale stile di vita dei paesi occidentali, l'urbanizzazione di fasce sempre più ampie di popolazione, il fenomeno dell'immigrazione contribuiscono all'esplosione di quella che viene definita 'epidemia diabete', coinvolgendo donne giovani in età fertile, fuori e dentro la gravidanza.

Il diabete e la sindrome metabolica, spesso diagnosticati per caso solo a seguito delle complicanze di cui si rendono responsabili, sono sottovalutati dalle pazienti e forse anche da alcuni medici.

In gravidanza non c'è solo il problema delle malformazioni dei figli e delle complicanze della gravidanza, ma anche quello del peggioramento della suscettibilità genetiche dei concepiti in utero di donne affette, a sviluppare malattie metaboliche e cardiovascolari in vita; quest'ultimo aspetto, condizionato dal profilo metabolico della madre durante la gestazione, risente positivamente del suo monitoraggio intensivo clinico e metabolico. Nella donna, la gravidanza diventa un momento cruciale durante il quale operare uno screening universale per il riconoscimento della patologia da trattare subito e da seguire poi, dopo il parto.

La diagnosi di GDM, effettuata con il dosaggio della glicemia plasmatica a digiuno e dopo carico di glucosio con 75 grammi per os, sarà possibile con almeno un valore della glicemia ≥ dei seguenti cut-off: 0' = 92 mg/dL, 60' = 180 mg/dL, 120' = 153 mg/dL.

Un approccio intensivo ed integrato con le altre figure professionali, in particolare con i ginecologi, gli ostetrici, gli infermieri, i nutrizionisti, gli psicologi, oltre a portare ad una drastica riduzione delle complicanze neonatali e della gravidanza, si tradurrà in una politica sociale di sensibilizzazione e prevenzione del diabete e della sindrome metabolica in una popolazione ad alto rischio, suscettibile di interventi differenziati per la prevenzione o diagnosi precoce e trattamento della sindrome metabolica e del diabete.

Take-home messages

Carla Tortul
Monfalcone

Aula 3
Focus On Effetti endocrino-metabolici degli anti-ipertensivi: prevederli e gestirli

Metabolismo glucidico

Fabio Bondi
Ravenna

Contributo non pervenuto

Metabolismo lipidico

Raffaele Volpe
Napoli

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Silvio Settembrini
Napoli

Aula 5
Focus On Disfunzione erettile: quando la terapia medica non basta

Oltre i PDE5 inibitori: solo chirurgia?

Antonio Aversa
Cattedra di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma ' La Sapienza', Roma, Email: antonio.aversa@uniroma1.it

I vari trattamenti della disfunzione erettile (DE) possono essere classificati in tre categorie principali:

- gli iniziatori sono composti che hanno come sede principale di azione il sistema nervoso centrale e il pene e stimolano direttamente l'erezione (ad es apomorfina e PGE_1);
- i condizionatori sono sostanze la cui azione consiste nel favorire i meccanismi dell'erezione a livello centrale o del corpo cavernoso, in modo da consentire e/o da amplificare l'erezione peniena (ad es testosterone e PDE5 inibitori);
- gli altri includono altre vie per promuovere la rigidità peniena (ad es dispositivi ex vacuo e chirurgia protesica).

Ogni trattamento ha un profilo specifico di efficacia, tollerabilità e soddisfazione del paziente. Il trattamento ideale dovrebbe essere semplice da usare al bisogno, non invasivo, indolore, efficace e il più possibile privo di effetti collaterali. Tuttavia, l'efficacia globale di ciascun trattamento si attesta tra il 60 e l'80%, a seconda della casistica selezionata.

Altri farmaci che possono essere comunemente impiegati nel trattamento per via orale della DE sono i nuovi PDE5-inibitori, udenafil ed avanafil, la cui efficacia nelle sperimentazioni cliniche si attesta intorno al 70%. Altra molecola in fase di sperimentazione è il peptide sintetico melanotropo (α-MSH), appartenente alla categoria dei farmaci iniziatori centrali, molto promettente nel trattamento della DE psicogena se somministrato per via sottocutanea ed endonasale (attualmente in fase II/III).

La farmacoprotesi con PGE1 attualmente rappresenta l'opzione di seconda scelta. È indicata sia nel trattamento delle forme organiche che di quelle psicogene non responsive alla terapia orale, in casi selezionati in cui questa sia controindicata, oppure su richiesta esplicita del paziente. Risulta molto efficace nella DE neurogena (ad es. sclerosi multipla e lesioni del midollo spinale), nel diabete mellito e nella DE vasculogenica lieve/moderata. Nei casi di mancata risposta ai farmaci orali, l'uso della farmacoprotesi con PGE_1 presenta un successo terapeutico di oltre il 70% dei casi (fino al 92% se usata in combinazione con papaverina e fentolamina) ed un rischio considerevolmente minore di complicazioni quali priapismo o alterazioni fibrotiche locali, paragonato con l'uso di papaverina e fentolamina (0.3% vs. 6% e 0.8-7.5% vs. 12.4%, rispettivamente). Il rischio di priapismo è correlato con l'aumentare della dose, e può essere evitato personalizzando la dose minima efficace sotto controllo medico; il rischio di alterazioni fibrotiche locali è correlato con il numero di iniezioni e con la durata della terapia. La farmaco-infusione intracavernosa è riabilitativa, in quanto è in grado di migliorare le velocità di flusso a livello delle arterie cavernose nel lungo termine e non provoca effetti collaterali sistemici, tranne una modesta e transitoria riduzione della pressione arteriosa. L'iniezione va effettuata sulla superficie dorso-laterale del pene nel suo terzo prossimale, direzionando l'ago in maniera perpendicolare al corpo cavernoso. Il dolore nel punto di iniezione rappresenta l'effetto indesiderato più frequente (10-13%), può durare sino a 3 ore e, in circa un quarto dei casi può indurre il paziente a sospendere il trattamento. Le controindicazioni assolute sono rappresentate dalla presenza di malattie severe della coagulazione, anemia falciforme e discrasie ematiche (policitemia, leucemia), laddove aumenta notevolmente l'incidenza di priapismo, mentre l'uso di anti-coagulanti rappresenta una controindicazione relativa. La farmacoprotesi con sostanze vasoattive, da sole od in combinazione (alprostadil, papaverina, fentolamina), rappresenta attualmente la terapia di scelta per numerose forme di DE organica e, nell'era dei PDE5 inibitori trova un suo ben specifico posto in tutti quei casi (circa il 30%) in cui il trattamento per via sistemica risulti controindicato.

L'utilizzazione in Italia del dispositivo alternativo per la liberazione endocavernosa di PGE_1, il sistema endouretrale (MUSE - Medicated Urethral System of Erection; 1000 mcg) non sembra trovare una collocazione ben precisa nell'ambito delle terapie per la DE, in quanto, sebbene sia indicata per quei soggetti che non gradiscono l'autoiniezione, ha un'efficacia compresa tra il 30 ed il 50%. Viene fornita con una candeletta sterile monouso, dotata di un bottone a scatto che, una volta inserita nell'uretra per circa un centimetro, rilascia la PGE_1 sotto forma di gel.

L'utilizzo degli impianti protesici rappresenta l'alternativa ultima, in caso di fallimento delle precedenti opzioni e deve essere consigliata dopo avere effettuato tutti i possibili tentativi di terapie orali. Negli ultimi venti anni, lo sviluppo di diverse soluzioni tecniche ed il perfezionamento dei materiali ha consentito un migliore utilizzo delle protesi peniene. L'impianto protesico dovrebbe essere accuratamente valutato e discusso nell'ambito della coppia e dovrebbe tenere conto, oltre che delle condizioni fisiche del paziente, anche del suo stato psicologico. Questo intervento deve rappresentare il trattamento di elezione per la DE organica nei casi in cui i provvedimenti di ordine medico chirurgico e psicologico non siano stati in grado di garantire un miglioramento della funzione sessuale del paziente (circa il 5-10% del totale). È comunque necessario ottenere un consenso informato dal paziente (e dalla partner), poiché si tratta di un intervento irreversibile che deve essere il risultato dell'esclusione di altre possibili alternative. L'identificazione dei fattori di rischio psicologico rappresenta pertanto un elemento essenziale per ottenere l'accettazione al trattamento chirurgico.

Bibliografia

- Aversa A, Gentile V. Drug combinations to augment PDE5 inhibitors response. In: An Updating for Andrology. Cavallini G (Ed), Transworld Research Network, India (Ed), 2008, Chapter 3.
- Bruzziches R, Greco EA, Pili M, et al. Redefining the role of long-acting phosphodiesterase inhibitor tadalafil in the treatment of diabetic erectile dysfunction. Curr Diab Rev 2008, 4: 24-30.
- Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol 2006, 50: 940-7.

Nuove applicazioni degli inibitori della PDE5

Andrea Fabbri, Matilde Calanchini
UOC Endocrinologia, Ospedale S. Eugenio & CTO A. Alesini, Università di Roma Tor Vergata

Introduzione. Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) rappresentano un'interessante classe di farmaci vasoattivi, che ha trovato grande riscontro nel trattamento della disfunzione erettile e, più recentemente, nella terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare. La PDE5 è presente, infatti, a livello dei corpi cavernosi del pene e nella muscolatura liscia

dei vasi polmonari, ove catalizza la reazione di degradazione del GMP ciclico (cGMP), induttore del rilassamento della cellula muscolare liscia. L'inibizione della PDE5 determina pertanto un effetto miorilassante e di vasodilatazione, che, a livello dei corpi cavernosi del pene, favorisce l'erezione e, a livello polmonare, provoca vasodilatazione del letto vascolare polmonare. La PDE5 è espressa in misura minore anche nelle arterie coronariche, nei vasi venosi, nella muscolatura liscia bronchiale e viscerale e nei cardiomiociti. I possibili effetti farmacologici dei PDE5i non sono, dunque, limitati alla sola funzione erettile. Interessanti studi mostrano che a livello cardiaco i PDE5i riducono il rimodellamento indotto dal sovraccarico pressorio, mentre a livello della parete vasale sembrano proteggere dal danno ischemico, prevenire la proliferazione delle cellule muscolari e l'organizzazione della placca aterosclerotica.

PDE5 e tessuto adiposo. Studi recenti hanno mostrato che la PDE5 è espressa anche a livello del tessuto adiposo, mostrando tra l'altro livelli di espressione molto più elevati nel tessuto adiposo viscerale rispetto ai depositi sottocutanei. Esperimenti *in vitro* su linee murine di pre-adipociti (3T3-L1) ed *in vivo* su colture di pre-adipociti viscerali e sottocutanei, hanno evidenziato che l'espressione della PDE5 si riduce durante il differenziamento adipocitario. Tale diminuzione contribuisce a mantenere elevati i livelli intracellulari di cGMP e la conseguente attivazione di una protein-chinasi cGMP-dipendente (PKG) favorisce il processo di sviluppo ed espansione del tessuto adiposo. Recentemente è stato inoltre caratterizzato nelle cellule adipose umane un sistema lipolitico coinvolgente un meccanismo cGMP-dipendente. L'attivazione del recettore di membrana per il peptide natriuretico, NPR-A, associato alla guanilatociclasi, determina un incremento nei livelli intracellulari di cGMP, seguito dall'attivazione PKG-mediata della lipasi ormono-sensibile. I peptidi natriuretici controllano anche la secrezione di adiponectina, sostanza prodotta dall'adipocita ad azione anti-infiammatoria ed insulino-sensibilizzante. I livelli circolanti di adiponectina sono ridotti nei soggetti obesi e la sua espressione è regolata dal sistema cGMP/PKG. Tali dati suggeriscono quindi che il sistema PDE5/cGMP costituisca un target molecolare molto interessante, alla base di nuove strategie terapeutiche nell'obesità e nella sindrome metabolica.

Nuove applicazioni dei PDE5i. Recentemente abbiamo dimostrato che i PDE5i aumentano a livello adipocitario l'espressione e l'attività dell'aromatasi, con conseguente aumento degli estrogeni circolanti, che hanno effetti vasoprotettivi ed anti-infiammatori. In ultimo, i PDE5i potrebbero influenzare il signaling dell'insulina. Esperimenti su preadipociti murini (3T3-L1) trattati con PDE5i hanno mostrato un aumento dell'uptake insulino-mediato di glucosio. Studi in vivo su topi insulino-resistenti hanno confermato che il trattamento cronico con PDE5i migliora la glicemia e l'insulinemia a digiuno. In conclusione, queste osservazioni sottolineano l'importanza del sistema cGMP/PDE5 nel regolare le cellule muscolari lisce, ma anche il metabolismo adipocitario, aprendo nuove interessanti prospettive basate sugli effetti pleiotropici dei PDE5i per prevenire il rimodellamento vascolare e l'espansione dell'adiposità viscerale, e per migliorare l'insulino-sensibilità, tutti importanti fattori di rischio cardiovascolare caratterizzanti la sindrome metabolica, che spesso si associa alla disfunzione erettile.

Bibliografia

- Armani A, et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) in the adipocyte: a novel player in fat metabolism? Trends Endocrinol Metab 2011 Jul 6 (Epub ahead of print).
- Aversa A, et al. Exposure to phosphodiesterase type 5 inhibitors stimulates aromatase expression in human adipocytes in vitro. J Sex Med 2011, 8: 696–704.
- Caprio M, et al. PDE5 in human adipose tissue: site specific expression and role in adipocyte function. J Endocrinol Invest 2010, 33 (suppl to No. 4): 46.
- Mammi C, et al. Sildenafil reduces insulin-resistance in human endothelial cells. PLoS One 2011, 6: e14542.
- Fabbri A, Aversa A. The therapeutic dilemma: how to use short-acting PDE5 inhibitor drugs. Int J Androl 2005, 28 Suppl 2: 69-73.

Take-home messages

Antonio Aversa
Roma

La terapia del deficit erettile maschile resistente ai farmaci orali resta al momento limitata all'utilizzo delle iniezioni intra-cavernose.

In casi di mancata risposta, si raccomanda l'utilizzo di terapia combinata con iniezioni intra-cavernose più farmaci orali in somministrazione giornaliera, con possibilità di aggiungere un'ulteriore dose dello stesso farmaco al bisogno.

In caso di mancata risposta, ed in assenza di condizioni che controindichino l'intervento chirurgico, si raccomanda di avviare il paziente all'impianto protesico.

Aula 6
Focus On Alcool e ghiandole endocrine

Le gonadi

Francesco Romanelli, Giorgio Fattorini, Andrea Sansone, Donatella Lallo, Valerio Renzelli e Andrea Lenzi
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienze dell'Alimentazione, Università di Roma "Sapienza"

Il tema riguardante le interazioni tra gonadi ed alcool può essere sviluppato in una duplice maniera. Da un lato ci si potrebbe interrogare sull'esistenza di un legame diretto tra steroidi sessuali, in prima linea il testosterone, ed una diversa propensione al consumo alcolico, a determinare un dimorfismo di genere tra popolazione maschile e femminile. Pionieristiche riflessioni di scuola neuroendocrinologica forniscono gli strumenti per un'iniziale comprensione delle profonde modificazioni cui va incontro il cervello umano durante la pubertà sotto l'influsso della tumultuosa emergente produzione degli steroidi sessuali: tali cambiamenti, in un'età durante la quale gli individui si iniziano al consumo di alcool e spesso di sostanze stupefacenti, possono determinare una differente tipologia di risposta all'alcool e dunque una predisposizione alla comparsa di differenti "drinking patterns", capaci di innescare in ultima analisi comportamenti sfavorevoli mantenuti fino all'età adulta. Dall'altro lato, invece, ci si potrebbe focalizzare sull'individuazione degli effetti esercitati dall'alcool sulle gonadi,

ed in particolare sulle funzioni gametogenetica e steroidogenetica.

Per quanto concerne la capacità riproduttiva maschile, le evidenze chiarificative sugli effetti di particolari stili di vita (comprendenti ad esempio tabagismo, sedentarietà e consumo alcolico per l'appunto) sono limitate ed inconcludenti. Esiste un certo numero di studi che hanno cercato di stabilire una correlazione tra consumo alcolico e modificazioni dei parametri seminali. Tuttavia, i risultati non sono sempre concordi nell'assegnare un ruolo definitivo all'assunzione di tale sostanza nell'uomo; complicano lo scenario segnalazioni concernenti i possibili effetti protettivi dell'alcool, se consumato con moderazione, sulla qualità seminale. In tal senso appare appropriata la citazione di un lavoro pubblicato nel 2008 da un comitato designato dalla "American Society for Reproductive Medicine" in collaborazione con la "Society for Reproductive Endocrinology and Infertility", che proponeva una serie di suggerimenti finalizzati ad ottimizzare le possibilità di concepimento in coppie di soggetti non infertili: tra questi veniva segnalato che un consumo alcolico moderato (non superiore a 2 "drinks" al giorno) non comporterebbe alcun dimostrato effetto aggravante la fertilità.

Una meta-analisi recentemente prodotta da un gruppo di ricerca cinese (Li et al, Fert Steril 2011) avente come obiettivo la valutazione degli effetti di 13 fattori socio-psico-comportamentali su 5 parametri seminali, suggerisce che il consumo alcolico può essere responsabile di una riduzione del volume seminale; inconclusivi sono al contrario i risultati riguardanti gli effetti dell'alcool sugli altri parametri seminali, quali densità, conta nemaspermica totale, motilità nemaspermica e percentuale di spermatozoi con morfologia tipica.

D'altro canto, in termini generali, viene storicamente riconosciuta all'alcool una capacità disregolatrice endocrina ed una teratogenicità potenziale. I bambini più severamente afflitti da abuso materno di alcool durante la gestazione possono manifestare varie anomalie denominate "sindrome fetale alcolica", caratterizzata da 4 categorie di problematiche: deficit di crescita, disfunzioni del sistema nervoso centrale, anormalità cranio-facciali ed altre malformazioni maggiori e minori. Più specificatamente un recente lavoro pubblicato da un gruppo di ricerca danese, basato su un lungo periodo di osservazione di 347 soggetti, dimostra che una massiccia esposizione all'alcool durante la vita fetale (consumo alcolico materno superiore a 4.5 "drinks" a settimana), si associa ad una peggiore spermatogenesi futura. Dati ancora più allarmanti, provenienti da un altro lavoro pubblicato nel 2009 da un gruppo di ricerca statunitense, segnalano che madri di soggetti con cancro del testicolo si erano dimostrate più inclini al consumo alcolico durante la gestazione.

L'abuso di alcool (al pari di uno stile di vita sfavorevole, dell'abitudine al fumo e delle patologie croniche in generale) rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di un ipogonadismo, generalmente caratterizzato da diminuzione delle gonadotropine, in particolar modo l'LH, e del testosterone. Alcuni studi di popolazione, infatti, indicano che il consumo alcolico è associato a modificazioni dei livelli circolanti degli steroidi sessuali; non va dimenticato che la cirrosi si caratterizza classicamente per lo spiccato catabolismo di tali ormoni.

Per quanto concerne i possibili effetti dell'alcool sulla funzione sessuale maschile, la letteratura scientifica ha ormai abbondantemente ridimensionato l'antica concezione intrisa di mitologia greco-romana, che concepiva l'assunzione di alcool come sicuro mezzo disinibitorio, facilitatore delle erezioni: l'abuso di alcool, al contrario, sembra associarsi a peggiori "performances" erettili e ad una più alta incidenza di eventi avversi cardiocircolatori maggiori. Non a caso la "American Psychiatric Association" contempla nel DSM-IV una sezione separata dedicata alle disfunzioni sessuali legate all'abuso di sostanze, definendole come segue: "la disfunzione sessuale causata dall'uso di droghe è una disfunzione clinicamente importante che determina problemi severi o difficoltà interpersonali". In maniera speculare, alcuni studi pubblicati atti a valutare le ripercussioni del consumo alcolico sulla popolazione femminile mostrano una simile correlazione tra abuso ed incidenza di disfunzioni sessuali.

D'altro canto, tuttavia, una crescente mole di osservazioni scientifiche porta a riconoscere al vino rosso proprietà anti-aterosclerotiche/cardio-protettive: in particolare i polifenoli in esso contenuti (quali ad esempio le procianidine), note sostanze dalle proprietà anti-ossidanti, inducono una dilatazione vascolare endotelio-dipendente attraverso il sistema dell'ossido nitrico (NO), aumentando l'espressione della NO-sintetasi endoteliale e sopprimendo la sintesi dell'endotelina-1.

Bibliografia

- Boddi V, Corona G, Monami M, et al. Priapus is Happier with Venus than with Bacchus. J Sex Med 2010, 7: 2831-41.
- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. Fertil Steril 2011, 95: 116-23.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2008, 90 (5 Suppl): S1-6.
- Romanelli F, Lenzi A. Ipogonadismi maschili. In: Guida allo studio dell'Endocrinologia. D'Armiento A, Dondero F, Lenzi A eds, Società Editrice Universo (SEU), Roma, 2008: pp 311-23.
- Witt ED. Puberty, hormones, and sex differences in alcohol abuse and dependence. Neurotoxicol Teratol 2007, 29: 81-95.

Pseudo-Cushing

Giuseppe Reimondo, Giulia Peraga, Massimo Terzolo

Medicina Interna 1 a Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Con il termine sindrome da pseudo-Cushing (PC) si intende un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da aspetti clinici e bioumorali sovrapponibili a quelli della sindrome di Cushing (SC). Le forme più comuni sono associate a depressione maggiore, alcolismo cronico, s. da astinenza alcolica, diabete con scarso controllo metabolico e obesità. È molto importante differenziare questi quadri dalla SC, poiché si tratta di forme reversibili se viene corretto il disturbo di base e che quindi non richiedono un trattamento specifico per l'ipercortisolismo. La prevalenza di questa sindrome nei soggetti etilisti è difficile da stimare, sia per l'eterogeneità di diagnosi e modalità di dosaggio ormonale, sia perché la durata della dipendenza alcolica e del periodo di astinenza influenzano l'attività dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Va inoltre sottolineato che quadri di depressione e malnutrizione, spesso complicanze associate all'abuso alcolico, stimolano anch'essi l'asse HPA. Secondo diversi studi la prevalenza è stimata essere inferiore al 5%.

Sembrerebbe esserci un rapporto tra dose di alcol assunta e effetti sull'asse HPA: l'assunzione di alcol avrebbe un effetto significativo una volta raggiunta un'alcolemia di 30-50 mg/dL nei soggetti normali e di 50-150 mg/dL negli alcolisti.

Per quanto concerne la fisiopatologia dello pseudo-Cushing alcolico, sembrerebbero esserci più livelli sui quali l'alcol eserciterebbe il suo effetto.

- **Surreni**: in alcuni studi sia su animali che sull'uomo si è dimostrato come l'alcol possa direttamente stimolare la produzione di cortisolo da parte dei surreni, indipendentemente dai livelli di ACTH. Non tutti gli autori sono però d'accordo con tale ipotesi e in ogni caso l'incremento della produzione surrenalica di cortisolo da solo non può essere l'unica spiegazione della comparsa della PC, poiché, se il sistema di feed-back

negativo è integro, i livelli di cortisolemia vengono riportati in range. Sono stati quindi indagati altri livelli dell'asse HPA sui quali l'alcol potrebbe interferire.

- **Ipofisi e livelli sovra-ipofisari:** è stata ipotizzata un'ipersecrezione di CRH da parte dell'ipotalamo, in particolare l'alcol indurrebbe una maggiore frequenza e ampiezza della sua secrezione**.** Di conseguenza, come meccanismo d'adattamento, a livello ipofisario si verifica una down-regulation dei recettori per il CRH. Questo meccanismo potrebbe essere la spiegazione della riduzione della sensibilità ipofisaria a fattori di regolazione, sia eccitatori che inibitori, che si verifica nei soggetti con PC alcolico.
- **Metabolismo del cortisolo:** nei paziente con PC alcolico si sono evidenziati livelli di cortisolo libero più elevati, probabilmente dovuti a una riduzione della sintesi epatica della cortisol-binding globulin. L'alterazione del sistema di feed-back negativo mantiene questi livelli persistentemente elevati.
- **Recettori del cortisolo:** un'altra possibile influenza dell'alcol sull'asse HPA potrebbe essere legata all'interferenza sul legame del cortisolo con i rispettivi recettori nucleari; inoltre, l'alcol indurrebbe anche una disfunzione di tali recettori, attraverso modifiche della fluidità del doppio strato di membrana o creando alterazioni del rapporto tra proteine G inibitorie e stimolatorie.
- **Influenze genetiche:** alcuni autori ipotizzano l'esistenza di un back-ground genetico, responsabile dei diversi effetti dell'alcol sul sistema HPA, altamente variabili da individuo a individuo.

Molto importante è differenziare la PC alcolico dalla SC, per i diversi risvolti terapeutici. Tuttavia, la maggior parte degli esami utilizzati per la diagnosi di SC non sono in grado di porre diagnosi differenziale e non disponiamo di dati soddisfacenti su pazienti con abuso alcolico, dal momento che le casistiche di pazienti con PC includono per lo più soggetti con sindrome metabolica, obesità, PCOS o sindrome depressiva. Tradizionalmente il test con la migliore efficienza diagnostica è il test di soppressione con desametasone seguito da stimolazione con CRH. Si basa sulla presenza di un certo grado di feed-back negativo mantenuto dagli stadi di PC, per cui in questi casi non si assiste ad un incremento della secrezione ipofisaria-surrenalica post-stimolazione con CRH, se prima vi è stato un pre-trattamento con desametasone; si ha invece incremento della risposta ipofisaria-surrenalica nei casi di SC. Recenti lavori hanno ridimensionato la sensibilità e specificità del test, pur confermando la sua importanza nell'iter diagnostico della PC. Alcuni recenti dati sembrano essere a favore dell'utilizzo del test alla desmopressina nel differenziare i pazienti con PC rispetto ai pazienti con sindrome di Cushing ACTH–dipendente di origine ipofisaria. Nel caso dello PC ci si attende l'assenza di risposta dell'ACTH allo stimolo. La specificità per lo PC raggiunge il 92%.

Un'altra molecola in corso di studio è l'exarelina, la quale, come la desmopressina, induce un incremento della produzione dell'ACTH solo nei pazienti con SC. L'azione dell'exarelina non si esplica però a livello dell'ipofisi, ma sull'ipotalamo, attraverso il CRH o altri fattori ipotalamici esercitanti un'azione stimolatrice sull'ipofisi.

Al momento attuale, dato che nessuno dei due test più frequentemente utilizzati raggiunge un'accuratezza adeguata, è il follow-up con la rivalutazione periodica clinica e bioumorale che ci permette di fare diagnosi.

Bibliografia

- Ceroni L, Cota D, Pasquali R. La sindrome da pseudo-Cushing. Minerva Endocrinol 2000, 25: 47-54.
- Groote R, Veldman A, Meinders E. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Endocr Rev 1996, 17: 262-8.
- Pecori Giraldi F, et al. The dexamethasone-supressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol 2007, 66: 251-7.
- Coiro V, Volpi R, Capretti L, et al. Desmopressin and hexarelin tests in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. J Int Med 2000, 247: 667-73.
- Tirabassi G, Faloia E, Papa R, et al. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 1115-22.

Take-home messages

Roberto Castello
Verona

Simposio
h. 9.30-10.20

Aula 4
Un nuovo approccio biologico al trattamento dell'osteoporosi: dalla fisiopatologia alla terapia

Fabio Vescini
Diagnosi e Cura dell'osteoporosi - San Donà del Piave

Contributo non pervenuto

Simposio AME-ESE
h. 09.30 - 11.20

Aula 1
Sindromi da iporesponsività agli ormoni tiroidei

Paolo Beck-Peccoz
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano, UO di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore, Milano

Per svolgere le loro azioni biologiche nei vari tessuti, gli ormoni tiroidei (OT) devono seguire un percorso preciso che può essere così riassunto:

a) trasporto attraverso la membrana plasmatica per mezzo di specifici trasportatori;
b) desiodazione nelle varie cellule per mezzo delle desiodasi;
c) legame all'interno del nucleo con i recettori degli ormoni tiroidei (TR), al fine di modulare l'espressione dei geni bersaglio.

Sindromi da iporesponsività all'azione degli ormoni tiroidei possono essere causate da alterazioni molecolari di uno degli eventi suddetti. Tutte si caratterizzano per la presenza di elevati livelli circolanti degli OT liberi, in presenza di concentrazioni di TSH non soppresse. Non vi è dubbio che è stata la messa a punto dei metodi ultrasensibili di misurazione del TSH a rendere oggi facile e certa la diagnosi di iporesposività all'azione degli OT.

La forma più classica di iporesponsività è la cosiddetta **sindrome da resistenza all'azione degli ormoni tiroidei** (RTH, sindrome di Refetoff), dovuta a mutazioni del gene codificante l'isoforma beta dei TR, che causano incapacità del recettore a legare la T_3 o ad interagire con specifici coattivatori. È una malattia autosomica dominante e quasi sempre compare in pazienti eterozigoti: la dominanza negativa del gene mutato su quello normale spiega la comparsa della malattia in tale situazione. Condizione per lo svolgersi della dominanza negativa è la possibilità del gene mutato di legarsi al DNA: mutazioni che impediscono tale legame sono funzionalmente silenti. Da un punto di vista clinico, ma non da un punto di vista molecolare, si riconoscono due forme di RTH: quella generalizzata (GRTH: caratterizzata da gozzo ed ipotiroidismo ben compensato) e quella cosiddetta ipofisaria (PRTH: gozzo associato a segni e sintomi di ipertiroidismo). In quest'ultima è indicato un trattamento con beta-bloccanti cardioselettivi (atenololo) o con analoghi degli OT, quali il TRIAC o altri. La diagnosi differenziale più impegnativa è quella fra la presenza di RTH e quella di un adenoma ipofisario TSH-secernente, data l'evidente differenza di approccio terapeutico a queste due forme di inappropriata secrezione di TSH.

Una nuova forma di iporesponsività all'azione degli OT è quella causata da **mutazioni** del gene codificante lo specifico trasportatore degli OT nelle cellule, ossia il *monocarboxylate transporter 8* (**MCT8**), la cui scoperta è stata di fondamentale importanza per la fisiopatologia tiroidea, avendo messo in discussione sia il dogma che gli OT entrano passivamente nelle cellule che la cosiddetta "free hormone hypothesis" di Ekinsiana memoria che sul precedente dogma si basava. Le mutazioni dell'MCT8 causano una particolare forma di resistenza all'azione della T_3 a livello cerebrale, caratterizzata da gravissimi danni neurologici. I livelli di FT_3 sono molto elevati, mentre quelli di FT_4 e di rT_3 sono bassi, e quelli del TSH costantemente nei limiti di norma, se non addirittura elevati. La malattia colpisce solo i maschi, essendo il gene localizzato sul cromosoma X. Il quadro clinico comprende una marcata ipotonia, soprattutto nel neonato, con incapacità a stare seduto, a stare in piedi e a camminare. Il quoziente intellettivo è inferiore a 40, i riflessi sono vivaci, i movimenti senza senso compiuto e crisi di spasmo lateralizzato vengono indotte da stimoli somatosensoriali anche minimi, come la vestizione o il riposizionamento nel letto. Altra caratteristica di questi pazienti è quella di presentare un quadro di ipertiroidismo a livello epatico e muscolare. Infatti, i livelli di SHBG e di colesterolo sono elevati ed il peso corporeo ridotto. La coesistenza di ipo- ed ipertiroidismo in questi soggetti è spiegata dal fatto che nei vari organi ed apparati sono presenti differenti trasportatori: l'entrata degli OT nel fegato e nelle masse muscolari è mediata da trasportatori normali e non dall'MCT8 mutato (inefficiente). Tentativi di trattamento combinato con farmaci anti-tiroidei (blocco della sintesi ormonale) e con L-T4 (terapia sostitutiva) hanno giovato ai sintomi relativi all'ipertiroidismo, ma senza alcun miglioramento del drammatico quadro neurologico. L'unico modo di prevenire il quadro neurologico potrebbe essere quello di trattare la madre all'inizio e durante la gravidanza con analoghi degli OT che passino la barriera placentare e che non utilizzino MCT8 per entrare nei neuroni cerebrali. Tra i candidati si annoverano il TRIAC (acidi triiodotiroacetico) e il DIPTA (acido diiodotiropropionico).

Il più recente ed ultimo quadro di iporesponsività all'azione degli OT è rappresentato da una **alterazione della produzione degli enzimi che contengono seleniocisteina**, tra i quali si riconoscono anche le desiodasi. Queste ultime sono fondamentali nell'attivare o inattivare gli OT e i loro metaboliti. Gli individui che presentano un'alterata funzione delle desiodasi presentano un quadro biochimico particolare: i livelli di FT_4 e di rT_3 sono elevati, mentre quelli di FT_3 sono bassi e quelli di TSH normali o modestamente elevati. I livelli sierici di selenio sono molto diminuiti. Non sono a tutt'oggi dimostrate mutazioni degli enzimi desiodasici, ma il difetto sta nel gene che codifica per la " SECIS-binding protein 2" (SBP2), proteina chiave che permette l'incorporazione del selenio nella catena aminoacidica degli enzimi. Il difetto si trasmette per via autosomica recessiva e le mutazioni di SBP2 sono in omozigosi o eterozigosi composta. Il quadro clinico è complesso, perché le selenioproteine sono ubiquitarie e multifunzionali, e si presenta con un fenotipo a volte lieve, a volte molto severo. Tra i sintomi si annoverano ritardo di crescita, distrofia muscolare, infertilità nel maschio a causa di azoospermia, ipersensibilità ai raggi ultravioletti, anemia e linfopenia; il tessuto adiposo e la sensibilità insulinica sono invece aumentate. Il trattamento con selenio non ha dimostrato alcun effetto sui livelli circolanti degli OT.

Bibliografia

- Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK. Resistance to Thyroid Hormone. In Endocrinology, Adult and Pediatric (6th Edition, vol. II), edited by Jameson LJ and DeGroot LJ. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2010: pp. 1745-59.
- Refetoff S, Dumitrescu AM. Resistance to thyroid hormone. In Thyroid Disease Manager, 2010 Chapter 16D (http://www.thyroidmanager.org)
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? Clin Endocrinol (Oxf) 2011, 74: 673-8.
- Beck-Peccoz P, Persani L. 2010 TSH-producing adenomas: In Endocrinology, Adult and Pediatric (6th Edition, vol. II), edited by Jameson LJ and DeGroot LJ. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2010: pp. 324-32.

Simposi
h. 10.30 - 11.20

Aula 2
Focus On Autoimmune thyroid disease and in vitro fertilization

Thyroid infertility

Kris Poppe
Endocrine departement, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium, E-mail: kris.poppe@uzbrussel.be

The thyroid gland and the gonadal axes interact continuously before and during pregnancy. The menstrual pattern is influenced by thyroid hormones directly through an impact on the ovaries and indirectly through an impact on SHBG, PRL and GnRH secretion and on the production of the coagulation factors. Treating thyroid dysfunction can reverse menstrual abnormalities and thus potentially avoiding the need for use of assisted reproduction technologies (ART).

Infertility is the absolute inability to conceive after 1 year of regular intercourse without contraception. The overall prevalence of infertility is estimated to range from 10% to 15%. Female causes of infertility (endometriosis, tubal occlusion and ovarian dysfunction (OD)) account for 35% of couples' inability to conceive, male-factors in 30%, a combination of male and female infertility in 20%, and idiopathic infertility in 15%.[1]

The prevalence of thyroid autoimmunity (TAI) seems to be significantly higher among infertile women with endometriosis and ovarian dysfunction compared to that among fertile women; that of thyroid dysfunction however is not increased compared to that in fertile women. The reason for the latter could be that most of these studies are done in third referral centres, therefore introducing a bias.[2]

For infertile women, the preparation for ART comprises controlled ovarian hyperstimulation (COH), that substantially increase circulating estrogen concentrations, which in turn can severely impair thyroid function. In women without (TAI) these changes are transient, but in those with TAI, the strain that COH induces on the thyroid might lead to an abnormal thyroid function throughout the remaining pregnancy period. [1,3]

In most studies, the presence of TAI before an assisted pregnancy does not interfere with the embryo implantation but the risk of first trimester miscarriage is substantially raised compared to that in women without TAI, even when they were euthyroid. The reasons for this association are not exactly known, but a slight thyroid underfunction during pregnancy, a slight higher age or an underlying immune disorder in women with TAI could be plausible explanations. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with increased risk of pregnancy-related morbidity, for which L-thyroxine (LT4) therapy has been shown to be beneficial.

Screening for thyroid dysfunction and TAI should be performed as part of the work-up in women with infertility and other well-defined high-risk conditions. Seen the impact of COH on thyroid function (especially in women with TAI), it is advisable to check thyroid function after COH/during pregnancy to treat these women with LT4 in order to avoid pregnancy complications. The current serum TSH level before COH and during the first trimester of pregnancy should be < 2.5 mIU/L, but probably future randomized, placebo-controlled trials will change the optimal TSH threshold that should be obtained in order to ameliorate the pregnancy outcome.[4,5]

References

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010, 31: 702-55.
2. Poppe K, Glinoer D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid 2002, 12: 997-1001.
3. Poppe K, Glinoer D, Tournaye H, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 3808-12.
4. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008, 4: 394-405.
5. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2011, 95: 1650-4.

La terapia

Luca Chiovato
Pavia

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Roberto Negro
Lecce

Aula 4
Focus On Ormoni tiroidei e dispendio energetico: stato attuale e prospettive

Francesco S. Celi
Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Contributo non pervenuto

Take-home messages

Vincenzo Toscano
Roma

Aula 5
Focus On Ipotensione: quando è in gioco l'endocrinologo?

Quali test diagnostici?

Lino Furlani
Endocrinologia, Ospedale Classificato "Sacro Cuore – Don Calabria", Negrar (VR)

Il mantenimento di una normale Pressione Arteriosa dipende dalla volemia, dalla gittata cardiaca e dalle resistenze offerte dal circolo periferico (principalmente calibro ed elasticità delle arterie). Una condizione di ipotensione può verificarsi qualora una o più fra queste variabili risulti alterata e sintomi di ipotensione ortostatica (vertigine, sensazione di "svenimento") sono presenti in circa il 4.4% dei giovani e il 5.8% dei soggetti di età ≥ 70 anni. Barocettori localizzati a livello carotideo e dell'arco aortico monitorizzano le variazioni pressorie e attivano, per via neurogena, meccanismi di compenso (a livello cardiaco, del sistema vascolare, del rene e del sistema endocrino) con lo scopo di mantenere un'adeguata gittata cardiaca e il flusso sanguigno agli organi periferici.

Il sistema endocrino partecipa ai meccanismi di mantenimento della PA (Sistema Renina–Angiotensina–Aldosterone, secrezione di Cortisolo e di Catecolamine), per cui, in alcune condizioni patologiche (insufficienza corticosurrenalica primitiva, ipotiroidismo, ipotensione ortostatica nel Feocromocitoma, alterazioni del sistema nervoso autonomo causate dal diabete, ipoglicemia e, infine, ipotensione ortostatica dell'anziano), direttamente o indirettamente, può essere causa o concausa di ipotensione. L'Endocrinologo può quindi essere interpellato per l'inquadramento diagnostico e per la terapia di un'ipotensione in un paziente "acuto" o "cronico". Limitandoci agli aspetti strettamente pertinenti all'argomento assegnato, se si sospetta un'eziologia endocrina dell'ipotensione quali test è opportuno effettuare per averne conferma?

Test	Razionale
Esami bioumorali (emocromo con formula, sodiemia, potassiemia, glicemia, funzione renale)	Anemia (emorragia), Insufficienza renale, Ipoglicemia, Iperglicemia (disidratazione)
ECG; Ecocardiogramma	Aritmia, Alterazioni strutturali, discinesie
Misurazione della PA in clino e ortostatismo Monitoraggio PA 24 ore Tilt Test, Test Valsalva	Ipotensione ortostatica
Cortisolo (ACTH) ore 8.00 Test ACTH (forme "incomplete")	Insufficienza corticosurrenalica primitiva
Metanefrine; Normetanefrine (plasmatiche, urinarie) se disponibili; (VMA, Ac 5-OH-Indolacetico; Catecolamine); Dopamina	Feocromocitoma, Ganglioneuroma
FT_4, TSH	Ipotiroidismo (isolato o in associazione a iposurrenalismo [APS 2]), Ipertiroidismo (insufficienza cardiaca)
Calcemia, PTH	Severo Iperparatiroidismo primario causa disidratazione

In **conclusione**, diverse disfunzioni endocrine possono essere causa o concausa di ipotensione, acuta o cronica, ortostatica e non. Il riconoscimento di queste forme può essere non sempre agevole. L'anamnesi, l'obiettività e la corretta applicazione di test diagnostici, che vanno opportunamente scelti secondo le caratteristiche dell'ipotensione e del paziente, forniranno gli elementi per un corretto inquadramento diagnostico.

Bibliografia
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010, 33: 434-41.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology 1996, 46: 1470.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet 2005, 366: 665–75.

Quali terapie

Ernesto De Menis, Paola Sartorato, Francesca Sanguin
Medicina Interna, Montebelluna

Il ruolo dell'Endocrinologo nella valutazione di un'ipotensione arteriosa acuta o cronica deve focalizzarsi sui meccanismi endocrinologici di mantenimento della volemia, delle resistenze vascolari e della gittata cardiaca e quindi primariamente sulla funzione della corticale e

midollare surrenalica. Inoltre, l'Endocrinologo può essere interpellato per la terapia dell'ipotensione ortostatica.

L'ipotensione arteriosa è una manifestazione tipica dell'insufficienza corticosurrenalica. La terapia sostitutiva prevede l'uso di soli glucocorticoidi per l'insufficienza surrenalica secondaria e la combinazione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi per l'insufficienza surrenalica primaria. La gestione della terapia è diversa nel paziente "cronico" ed in quello in condizioni "acute", sia per un sopravvenuto stress sia per una crisi addisoniana. Nel paziente "acuto" il meccanismo dell'ipotensione è principalmente duplice: la deplezione volemica, che viene corretta da infusioni di liquidi ed elettroliti, e la ridotta responsività cardiovascolare alle amine, che viene ripristinata solo dalla terapia ormonale sostitutiva. Focalizzando sulla gestione della "crisi surrenalica", ricordiamo che le dosi di idrocortisone usate in questa situazione hanno anche un'azione mineralcorticoide. Pertanto, all'inizio della terapia si utilizzano dosi di idrocortisone elevate. La somministrazione è parenterale e può essere sia per infusione endovenosa continua sia con boli ogni 6 ore. Sono state proposte differenti posologie, ma in genere 200 mg di idrocortisone nelle 24 ore garantiscono un'adeguata sostituzione. Nella fase successiva avviene lo shift dalla terapia parenterale a quella orale: inizialmente sono previste ancora dosi elevate di glucocorticoidi (es. 100 mg/die di cortone acetato), che garantiscono una copertura anche del fabbisogno mineralcorticoide, successivamente si riduce la dose di glucocorticoidi introducendo contemporaneamente il mineralcorticoide (fludrocortisone).

Un problema ampiamente discusso è la valutazione ed eventuale terapia di una possibile insufficienza surrenalica nel paziente con ipotensione acuta: tale valutazione risulta particolarmente difficile nei pazienti con sepsi, nei quali esiste il concetto di "insufficienza surrenalica relativa". In questa situazione, la terapia con glucocorticoidi e mineralcorticoidi ha fornito risultati in parte discordanti. Attualmente la terapia può essere presa in considerazione nei pazienti con shock settico non responsivi alle amine: le dosi di glucocorticoidi devono essere "sostitutive" per le condizioni di stress (non superiori a 300 mg/die di idrocortisone) ed il fludrocortisone deve essere impiegato solo se si utilizzano glucocorticoidi con ridotta attività mineralcorticoide (quindi non deve essere utilizzato assieme all'idrocortisone).

L'ipertensione arteriosa è una delle caratteristiche principali del feocromocitoma, ma è ben noto che tali pazienti presentano anche un'ipotensione ortostatica dovuta a deplezione volemica e riduzione dei riflessi posturali. Sono stati tuttavia riportati diversi casi di feocromocitoma caratterizzati da uno stato di marcata ipotensione e quadro clinico di shock, che talora rappresenta l'esordio clinico del feocromocitoma. La maggioranza di questi pazienti presenta all'osservazione iniziale un incremento dei valori pressori, ma rapidamente si instaura uno stato di marcata ipotensione con quadro clinico di shock cardiogeno. Talora l'evento sembra precipitato da un'emorragia all'interno del feocromocitoma. Il meccanismo fisiopatologico dello shock cardiogenico sembra essere un danno acuto miocardico causato da elevati livelli di catecolamine. Infatti, a livello istologico sono presenti aspetti degenerativi (ad es. presenza tipica di contraction bands), necrosi miocardica, edema ed infiltrati infiammatori. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi coronariche acute e con la miocardite e risulta difficile nei casi in cui il feocromocitoma non era noto. Il quadro rappresenta un'emergenza medica e richiede un supporto intensivistico con infusione di liquidi, contropulsazione aortica, ossigenazione venoarteriosa extra-corporea con membrane, by-pass cardiopolmonare percutaneo, ecc. Stabilizzato il paziente, si instaura la terapia medica standard del feocromocitoma.

L'endocrinologo può venire consultato nella gestione dei pazienti con ipotensione ortostatica, sia in fase diagnostica che terapeutica. L'ipotensione ortostatica è caratteristica frequente nell'insufficienza surrenalica, nel feocromocitoma e nei pazienti diabetici. Tuttavia, è una condizione molto comune nella pratica clinica e riconosce diverse altre cause neurogeniche, non neurogeniche, farmacologiche. Il trattamento prevede norme educazionali, misure fisiche e terapie farmacologiche. In particolare è da lungo tempo impiegato il fludrocortisone da solo o associato alla midodrina (un alfa1-agonista). Il fludrocortisone determina l'espansione volemica ed aumenta la sensibilità alfa-adrenergica. Le dosi utilizzate sono relativamente elevate (0.1-0.3 mg/die). Il farmaco si è dimostrato efficace in alcuni trial che tuttavia includevano pazienti con diverse cause di ipotensione ortostatica. La sua tollerabilità è però limitata. Infatti i pazienti, specie se anziani, possono sviluppare ipertensione da supini, ipopotassiemia, ritenzione idro-salina con rischio di scompenso congestizio. Infine, per l'ipotensione ortostatica e l'ipotensione post-prandiale presente in alcuni soggetti con primary autonomic failure e neuropatia diabetica è stato utilizzato l'octreotide.

Bibliografia

- Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008, 36: 1937-49.
- Park S-MP, et al. Pheochromocytoma-induced cardiogenic shock rescued by percutaneous cardiopulmonary bypass system. Circ J 2009, 73: 1753–5.
- Maule S, et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2007, 7: 63-70.

Take-home messages

Lino Furlani
Negrar (VR)

Aula 6
Focus On Modelli assistenziali integrati in endocrinologia

Flora Cesario (CN) & Vincenzo Giammarco (RM)

Specializzazione e *aziendalizzazione* sono le due parole chiave per la comprensione dello sconvolgimento culturale e gestionale della medicina occidentale nel XX secolo.

La **specializzazione** ha caratterizzato il progresso scientifico, in particolare dalla riforma della formazione medica voluta da Flexner nel 1910, che ha fortemente influenzato l'indirizzo specialistico (e iperspecialistico) della medicina occidentale. La base culturale di questa riforma è stata la crescita del consenso nei confronti della medicina *scientifica* e *l'interpretazione della malattia basata sulla fisiologia e sulla biochimica*. Inevitabile conseguenza, una sempre maggiore specializzazione nella ricerca di maggiori conoscenze ed esperienze. In occasione della celebrazione del centennale del "Flexner Report", si è sviluppata una grande riflessione su alcune conseguenze "negative" della riforma attuata da Flexner. Personalità autorevoli hanno manifestato la preoccupazione che la diffusione della frammentazione dell'assistenza sanitaria possa comportare la perdita o lo svilimento della figura del medico di riferimento dell'assistito,

che veniva considerata essenziale per una soddisfacente assistenza del paziente.

La rivoluzione gestionale conseguente all'**aziendalizzazione** delle strutture sanitarie ha avviato nell'ultimo ventennio un processo di "deospedalizzazione del malato", che più recentemente ha portato a concepire l'organizzazione dell'assistenza ospedaliera per ***"intensità di cure"***, superando l'articolazione per reparti differenziati secondo la disciplina specialistica. Questi cambiamenti culturali sono a loro volta diretta conseguenza di mutazioni epidemiologiche epocali (l'aumento del numero di anziani dipendenti, la riduzione della capacità di supporto intra-familiare, l'aumento di incidenza e prevalenza dei disordini cronici), che sono oramai problematiche trans-nazionali. Alla luce di queste considerazioni e soprattutto per la necessità di razionalizzare i costi della salute, stante la ridotta disponibilità di risorse, è importante che gli endocrinologi si confrontino non solo su temi di interesse clinico, ma anche sugli aspetti "gestionali" delle varie patologie, al fine di trovare soluzioni organizzative che possano soddisfare efficacemente il bisogno di salute del cittadino. Con queste premesse sarebbe stato anacronistico riportare l'esperienza di un singolo paese. Pertanto abbiamo pensato di proporre un piccolo dibattito sull'argomento partendo da esperienze nazionali differenti.

Bibliografia

- Doukas DJ, McCullough LB, Wears S. Reforming medical education in ethics and humanities by finding common ground with Abraham Flexner. Acad Med 2010, 85: 318-23.

Consultant endocrinologist – l'esperienza britannica

Pietro Baglioni

Merthyr Tydfi, Wales, UK, mail: Piero.Baglioni@NHS.wales.uk

Già nel 1996 Richard Smith, all'epoca Editor in Chief del British Medical Journal, aveva posto in evidenza che la distanza era morta (1). Osservatori non medici hanno confermato questa profezia, in ambito sanitario e non (2). La realtà tuttavia è che a tutt'oggi l'Europa è composta da entità socio-economiche ed organizzative molto diverse. In questa presentazione un medico italiano che lavora in Gran Bretagna dal 2004 in qualità di Consultant Endocrinologist, dopo molti anni di lavoro nel proprio paese, pone a confronto luci ed ombre dei differenti modelli organizzativi. La presentazione non trascura dati e statistiche nazionali ed i contributi della letteratura, ma li interpreta alla luce della esperienza quotidiana diretta in corsia, in ambulatorio e –in un futuro ormai presente- in comunità.

Il Consultant, figura medica apicale dell'ospedale britannico, ha alcune caratteristiche in comune con il "Primario", ma differisce da questi per ché il ruolo direttivo non è esclusivo ma definito dalla propria specialità ed integrato con quello di altri Specialisti nell'ambito del Department of Medicine. Il Consultant assolve funzioni cliniche, manageriali e didattiche, in proporzione variabile in relazione ai propri interessi ed alle esigenze della struttura in cui opera. In una realtà ospedaliera che deve sempre più mediare l'incontro con la comunità, il Consultant ha un ruolo centrale nel prevenire la frammentazione dell'assistenza e, in un mondo che ha visto nascere le linee guida (3), nell'evitare l'applicazione acritica di dati estratti da popolazioni alla cura del singolo paziente (4). Viene anche sottolineata l'importanza di strumenti culturali (British Medical Journal, British National Formulary), che conferiscono molto del carattere specifico dell'esercizio della professione medica in Gran Bretagna.

Ben ché centrata sul ruolo "Medico", la presentazione riporta sommariamente le caratteristiche operative di altre figure professionali (Diabetes & Endocrine Nurse, Diabetes Podiatrist). Una caratteristica sempre più comune della medicina anglosassone è il trasferimento di compiti in precedenza esclusivi del medico ad altre figure sanitarie. La/il Diabetes & Endocrine Nurse e la/il Diabetes Podiatrist sono professionisti che collaborano con il Medico nella gestione ospedaliera ed extra-ospedaliera dei malati. Queste figure, non esclusive al Diabete ed all'Endocrinologia, stanno cambiando la maniera di insegnare e praticare la medicina in Gran Bretagna. Ben ché la ricerca di risposte sanitarie a costo inferiore abbia costituito all'inizio un elemento essenziale della devoluzione del ruolo medico, entrambe queste figure professionali sono attualmente elementi essenziali della attività di ogni reparto, ed il loro ruolo è destinato a crescere ulteriormente ed includere la capacità di prescrizione autonoma (5).

Bibliografia

1. Smith R. Distance is dead: the world will change. BMJ 1996, 313: 1572.
2. Friedman T. The world is flat. Farrar, Strauss & Giroux, New York, 2005.
3. Hampton JR. Clinical freedom is dead. BMJ 1983, 287: 1237.
4. Steiner JF. Talking about treatment: the language of populations and the language of individuals. Ann Intern Med 1999, 130: 618.
5. Avery AJ, James V. Developing Nurse prescribing in the UK. BMJ 2007, 335: 316.

Continuità assistenziale in italia: il ruolo dell'endocrinologo

Nicola Sicolo

Padova, mail: nicola.sicolo@unipd.it

Negli ultimi anni, in Italia, così come nel resto dei paesi sviluppati, si è assistito ad un progressivo invecchiamento della popolazione, con conseguente incremento sia quantitativo che qualitativo dei bisogni di salute, legato alle patologie cronico-degenerative tipiche degli anziani. Questo ha messo in crisi l'esistente organizzazione ospedalo-centrica della Sanità e, come conseguenza, si è proceduto ad una sua riorganizzazione, tenendo conto, come filosofia, della corretta appropriatezza tra i bisogni di salute dell'utente e le strutture sanitarie preposte al loro soddisfacimento. I nosocomi sono stati quindi "riconvertiti" in strutture dedicate a fronteggiare, col regime di degenza, prevalentemente condizioni cliniche caratterizzate da acuzie. La nuova mission di "Ospedali per acuti" ha comportato diverse decisioni quali, come esempio, una nuova riallocazione delle risorse sanitarie fra ospedale e territorio e l'esclusione dalle degenze ordinarie e di DH dei pazienti con DRG inappropriati. Fra questi ci sono quelli che riguardano quasi tutte le patologie endocrino-metaboliche, che molto raramente si presentano in condizioni di acuzie e pertanto "de facto" sono risultate estromesse dal regime di ricovero, sia "ordinario" che di "day-hospital". Nella legge che ha introdotto i LEA, tuttavia, si comprendeva la necessità di offrire qualche soluzione per questa non piccola popolazione di pazienti endocrinopatici. In tal senso, va compreso l'invito, per questi "pazienti profughi dai ricoveri ospedalieri", a proporre "Setting Assistenziali" innovativi da mettere in sperimentazione. La legge non menzionava quali potessero essere le figure proponenti, lasciando quindi grande libertà propositiva. Come spesso accade, però, la legge sui LEA è stata applicata per la parte limitativa ma non per quella progettuale. L'invito in questione, infat-

ti, non è stato purtroppo raccolto in maniera organica da nessun organismo rappresentativo o scientifico, lasciando, nelle diverse sedi, i vari specialisti endocrinologi a cercare e/o creare una propria via. Sono nate esperienze più o meno avanzate di Day-Service o di Ambulatorio integrato, sia autonome che inserite in UO di Medicina Interna.

I cambiamenti sopra riportati hanno avuto il merito di porre la questione della giusta ed appropriata collocazione dell'attività endocrinologica. Nata nella dimensione ospedaliera, si è successivamente spostata anche sul territorio, creando una rete funzionale fra i diversi professionisti molto utile ai fini della gestione dei pazienti. L'introduzione dei LEA, oltre ad estromettere i pazienti endocrinopatici dai ricoveri ospedalieri, ha altresì messo in discussione il ruolo e la corretta collocazione operativa e funzionale dello specialista endocrinologo. Ai fini della funzionalità della sua attività clinica è ancora necessaria la sua autonomia strutturale? Se no, la sua collocazione e funzione in un ipotetico dipartimento assistenziale dovrebbe ispirarsi al modello anglosassone del "consultant" o, al contrario, la sua competenza "specialistica in endocrinologia" risulterà un semplice valore aggiunto al ruolo di medico?

I quesiti sono molti e le risposte non sono semplici. Il problema potrebbe trovare una soluzione se inserito in un problema ancor più grande che in questo momento attanaglia la sanità. L'introduzione dei LEA, come detto in precedenza, ha determinato il trasferimento nel territorio non solo dei pazienti endocrinopatici, ma anche dei pazienti "acuti" che, ricoverati in ospedale, una volta stabilizzati, vengono dimessi e trasferiti alle strutture ed al personale territoriale, anche con presidi più o meno sofisticati. Questa migrazione ha, di fatto, spostato in questo nuovo spazio operativo la criticità clinico-assistenziale e ha posto, in maniera non più rinviabile, il problema della Continuità delle Cure e della preliminare e strategica integrazione dei professionisti tra Ospedale e Territorio.

La continuità delle cure, intesa come strategia per migliorare l'approccio al paziente complesso e a garanzia di un trattamento di qualità, è la sfida sanitaria di non facile soluzione. Lo specialista endocrinologo potrebbe trovarsi a giocare il ruolo, per la specifica patologia da lui seguita, di interfaccia tra Ospedale e Territorio. Questa particolare e favorevole condizione gli deriva da due considerazioni: la prima riguarda il tipo di patologia tipicamente ambulatoriale che, pur svolgendosi nelle strutture ospedaliere, lo mette quotidianamente in una stretta relazione con i professionisti, specialisti o medici di base, del territorio; la seconda è determinata dalla necessità, per alcune particolari endocrinopatie, di percorsi diagnostici preferenziali e talvolta sofisticati, che possono realizzarsi solo dentro le strutture ospedaliere con la collaborazione di specialisti di altre discipline. L'Endocrinologo potrebbe continuare a svolgere questa attività di cerniera tra le due realtà in un setting clinico-assistenziale più organico, la cui individuazione non è più rinviabile.

Bibliografia

- La Continuità di cura e assistenza al paziente complesso, a cura di C. Destro e N. Sicolo. CGE Edizioni Scientifiche, 2009.
- L'Integrazione funziona ma il MMG arranca. Il Sole 24 ore "Sanità" Martedi 23.6.2009 pg 12.
- Fuchs VR. Eliminating waste in helth care. JAMA 2009, 302: 2481-2.
- Fuchs VR, Milnstein A. The 640 dollars Billion question – Why does cost-effective care diffuse so slowly? N Engl J Med 2011, 364: 1985-7.

Take-home messages

Vincenzo Giammarco
Roma

Highlights
h. 10.30 - 11.20

Aula 3
Diabete e depressione

Vincenzo Fiore *, Daniele Barbaro°, Paolo Di Berardino^
**U.O. Geriatria, S. Endocrinologia e Mal. Metaboliche, Subiaco-Guidonia (RM)*
°S. Endocrinologia, ASL 6, Livorno
^U.O. Diabetologia P.O. Atri (TE)

Esiste una relazione ampiamente documentata tra diabete (DM) e depressione (D). L'analisi di questa associazione è complessa, per il gran numero di casi di diabete non diagnosticato, per i diversi criteri di arruolamento negli studi e per la recente revisione dei criteri diagnostici fatta dall'American Diabetes Association. Rimane fondamentale per l'introduzione all'argomento la review meta-analisi di Lustman (1), che fa riferimento esclusivamente a studi che utilizzano, per la diagnosi di depressione, i criteri diagnostici proposti dall'American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders e, per il controllo glicemico, l'HBA_{1c}, parametro standard di valutazione del compenso metabolico.

Recenti meta-analisi hanno analizzato questa relazione, concludendo che la D è maggiormente presente nei soggetti affetti da DM rispetto ai pazienti con altre patologie, con una frequenza di associazione stimata tra il 20% e il 30% dei pazienti sia di tipo 1 (T1DM) che di tipo 2 (T2DM).

Per quanto concerne la direzione inversa, il dato è più complesso: studi epidemiologici ci mostrano che gli adulti depressi hanno fino al 37% di rischio di sviluppare DM, a dimostrazione che l'associazione ha un andamento bidirezionale. A tale proposito, Nouwen et al. (2), al fine di verificare se l'iperglicemia influenzi lo sviluppo di D, esaminano la relazione tra questa e diverse categorie di rischio glicemico (alterato metabolismo del glucosio, diabete non diagnosticato, normale tolleranza al glucosio, T2DM). I risultati di questa meta-analisi dimostrano che gli individui con alterato metabolismo del glucosio o diabete non diagnosticato non hanno un rischio maggiore di D, comparati con la popolazione a normale metabolismo del glucosio e hanno un rischio più basso quando comparati con pazienti T2DM. Il dato che un più elevato livello glicemico nei pre-diabetici o negli stadi precoci della malattia non sia associato a un aumentato livello di sintomi depressivi, farebbe propendere per l'ipotesi del "peso psicologico" che la consapevolezza della malattia crea quando diventa tale, verosimilmente legato alla presenza di complicanze micro-macroangiopatiche, alle comorbilità e all'alterato controllo metabolico presenti nella popolazione diagnosticata. A conferma di ciò, persone che ricevono una prescrizione terapeutica più intensiva sviluppano sintomi depressivi nei primi tre anni di malattia rispetto a chi riceve trattamenti meno intensivi.

Estremamente interessanti sono i recenti tentativi di chiarimento, forniti da Rustad et al (3) e da Champaneri et al (4), sulle cause del legame tra queste due patologie. Vengono chiamati in causa, quali potenziali meccanismi fisiopatologici, lo stato di insulino-resistenza funzionale durante i principali episodi depressivi e l'aumentato rilascio di ormoni della controregolazione (catecolamine, ormone somatotro-

po, glucagone e glucorticoidi) in risposta allo stress psicologico; questo, a sua volta, favorisce la mancata aderenza alla terapia farmacologica e all'autogestione della malattia. Inoltre, sono presi in considerazione la disregolazione del sistema immunitario, con conseguente stato infiammatorio cronico, e la diminuzione del fattore neurotrofico cerebrale (implicato nella patogenesi della depressione) nei pazienti affetti da T2DM con conseguente ridotta plasticità dei network neuronali.

Lo stress psicologico legato alla malattia diabetica viene riferito, fra l'altro, alla durata di malattia, al grado di controllo metabolico, alla presenza di complicanze vascolari e alla necessità di sottoporsi a frequenti controlli clinici.

A tale proposito, è interessante soffermarci sulle opinioni discordanti di Lloyd (5) e Trento (6). Nel primo caso, l'autore dimostra che livelli elevati di sintomatologia depressiva, misurati mediante test psicometrici - Beck Depression Inventory (BDI), the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Scale and the Problem Areas in Diabetes (PAID) - si associano indipendentemente con il distress relativo allo stato di malattia diabetica e con l'attività fisica richiesta per il controllo della stessa, ma non con la frequenza dell'automonitoraggio glicemico. La presenza di depressione, distress o la combinazione di entrambe le condizioni può favorire la comparsa di enormi "barriere" per un'appropriata autogestione dello stato diabetico, con conseguenti importanti implicazioni per la terapia. Di diverso avviso sono le conclusioni a cui giungono M. Trento e coll., che in una pubblicazione recente, riguardante la valutazione trasversale di depressione, ansia e funzioni cognitive in una popolazione mista di diabetici tipo 2 (in terapia insulininica o meno), di età compresa tra i 40-80 anni hanno evidenziato: 1) la conferma dell'aumentata prevalenza di depressione nel diabetico (20.9%) rispetto alla popolazione generale, senza evidenza di incremento dell'ansietà o disturbi cognitivi; 2) uno stato depressivo di grado inferiore nei pazienti insulino-trattati rispetto ai non-insulino-trattati, a fronte di un più elevato grado di durata della malattia, di una maggiore età e di un peggior controllo metabolico; 3) la correlazione del disturbo depressivo con l'età, il sesso ma non con la durata del diabete, HbA_{1c} o presenza di complicanze vascolari, suggerendo che, nelle forme lievi-moderate, la depressione non viene influenzata dagli outcomes di salute del diabete. Nella generazione del distress psicologico legato alla consapevolezza di malattia, un ruolo fondamentale viene svolto dalla scelta del tipo di regime terapeutico che sembra influenzare la qualità di vita (QoL) del paziente diabetico.

Fal et al (7) hanno recentemente affrontato questo argomento, somministrando a 200 diabetici (suddivisi in insulino-trattati e in terapia orale) un questionario sulla QoL: dal test emerge una migliore considerazione, nel gruppo in terapia orale, per le componenti somatiche e ambientali e, nel gruppo in terapia insulinica, per il domain psicologico. Nella valutazione della QoL dei pazienti in terapia insulinica, un'influenza negativa proviene dalle comorbilità, specialmente dalla malattia cardiaca, dagli elevati valori di glicemia e dallo scarso controllo glicemico, mentre un'influenza positiva viene generata dai frequenti check-up clinici. Nel gruppo trattato con ipoglicemizzanti orali l'impatto negativo deriva dai valori di BMI e del rapporto vita/fianchi, oltre che dalle comorbilità; un impatto positivo viene dal buon controllo metabolico.

L'importanza della scelta terapeutica può riservare un impatto negativo sulla QoL, soprattutto dei più giovani, che possono manifestare una chiara deflessione del tono dell'umore secondaria all'uso della terapia insulinica.

Nel lavoro di Forlani et al (8) vengono testati gli effetti di uno psico-programma di supporto sul distress di pazienti T1DM ben educati da un punto di vista comportamentale, sul loro stato d'animo e sulla QoL. La somministrazione di questo programma nel gruppo sperimentale, riduceva lo stato d'animo depressivo e l'ansia (misurati con test psicometrici), migliorando la QoL e il controllo metabolico (apprezzato con una diminuzione della HbA_{1c} dello 0.3%), a differenza del gruppo di controllo. Lo studio sottolinea, negli individui con T1DM, l'importanza della sfera emotiva (tendenza a sviluppare un tratto ansioso con secondaria depressione), della cui considerazione può beneficiare il controllo glicemico.

Numerose evidenze orientano sull'esistenza di una correlazione tra incremento della severità dei sintomi depressivi e grado di complicanze diabetiche, sebbene questi dati siano spesso viziati dall'esiguità dei campioni analizzati e degli studi prospettici longitudinali (3).

In particolare, Il DM e la depressione maggiore sono ambedue associati a malattia cardiovascolare in modo indipendente; una storia di depressione incrementa la probabilità di malattia cardiaca (compreso l'infarto miocardico -IM-) di 2 volte, analogamente ai diabetici non depressi. La presenza di entrambe le condizioni aumenta, ulteriormente, il rischio rispetto alla presenza di una di loro singolarmente. A tale proposito, Sherrer et al (9) indagano sul ruolo di entrambe le patologie quali fattori di rischio per IM. Gli autori stratificano i pazienti diabetici e quelli depressi, di età compresa fra 25 e 80 anni, in 4 livelli di rischio: 1) non diabetici nè depressi; 2) depressi; 3) diabetici; 4) pazienti con entrambe le patologie. Questi ultimi hanno maggiore probabilità di IM rispetto ai pazienti affetti singolarmente da D o DM, che manifestano approssimativamente uguale percentuale di rischio.

Alcuni studi suggeriscono che la depressione severa incrementi non solo l'incidenza di IM, ma anche la mortalità, soprattutto nei diabetici. Nello studio di Sherrer, infatti, i depressi diabetici hanno una probabilità 2.3 volte maggiore di morire entro un periodo di tre anni rispetto ai non affetti.

È noto che l'aderenza terapeutica rappresenta lo strumento attraverso cui raggiungere un adeguato controllo metabolico e una conseguente riduzione della mortalità e morbilità; viceversa, la mancata aderenza terapeutica, comune tra i depressi e più frequente tra i depressi diabetici, peggiora il "peso" della malattia, conducendo a un'inefficace autogestione della stessa.

Necessariamente la terapia antidepressiva nei pazienti diabetici non solo migliora la deflessione del tono dell'umore e la qualità della vita, ma anche indirettamente, gli outcome di malattia (3). In questo contesto, è di estremo interesse la revisione degli interventi farmacologici pubblicata da Markowitz et al. (10) all'inizio di questo anno.

Gli inibitori del re-uptake della Serotonina (SSRI) rappresentano le formulazioni antidepressive più frequentemente raccomandate nei diabetici depressi, giac ché aggiungono alla loro azione sul tono dell'umore il supposto effetto ipoglicemizzante con tendenza alla riduzione del peso. Vengono analizzati RCTs relativi all'uso di Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina e Citalopram, i cui risultati indicano che queste molecole sono efficaci, negli individui affetti da diabete e depressione severa, nel ridurre i sintomi della depressione prevenendone la recidiva. Inoltre, da questi dati emerge anche la suggestione che gli SSRI possano aiutare a diminuire il livello di HbA_{1c}. Il Bupropione, un inibitore del re-uptake di norepinefrina/dopamina, sembra associato alla riduzione di peso e della severità della depressione, con conseguente riduzione dell'HbA_{1c}. Per quanto concerne gli studi sugli antidepressivi triciclici, l'uso della Nortriptilina è associato a un effetto iperglicemico, che tuttavia viene attenuato dai benefici sullo stato depressivo, che a loro volta indirettamente migliorano il controllo metabolico.

Infine, viene sottolineata la tendenza all'incremento di peso con l'uso degli inibitori della monoamina ossidasi, sebbene ormai poco utilizzati nella pratica clinica.

Gli autori concludono affermando che il recupero funzionale sul tono dell'umore si associa a una più efficace autogestione della malattia diabetica; tuttavia, concordano sulla necessità di follow-up più lunghi, al fine di comprendere se l'effetto antidepressivo e sul controllo metabolico sia mantenuto nel tempo o tenda a svanire.

Bibliografia

1. Lustman PJ, Anderson RJ, et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. Diabetes Care 2000, 23: 934-44.

2. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et al; European Depression in Diabetes Research Consortium. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Diabetes Care 2011, 34: 752-62.
3. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. Psychoneuroendocrinology 2011, Apr 5 published online
4. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, et al. Biological basis of depression in adults with diabetes. Curr Diab Rep 2010, 10: 396-405.
5. Lloyd CE, et al. Does diabetes-related distress explain the presence of depressive symptoms and self-care in individuals with type 1 diabetes? Diabet Med 2010, 27: 234-7.
6. Trento M, Raballo M, Trevisan M, et al. A cross-sectional survey of depression, anxiety, and cognitive function in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol 2011, Mar 27 published online.
7. Fal AM, Jankowska B, Uchmanowicz I, et al. Type 2 diabetes quality of life patients treated with insulin and oral hypoglycemic medication. Acta Diabetol 2010, 48: 237-42.
8. Forlani G, Nuccitelli C, Caselli C, et al. A psychological support program for individuals with Type 1 diabetes. Acta Diabetol 2011, Mar 2 published online
9. Scherrer JF, Garfield LD, Chrusciel T, et al. Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011, 34: 1729-34.
10. Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. Psychosomatics 2011, 52: 1-18.

AIT-AME Statement
h. 11.30-12.30

Aula 1
Terapia del morbo di Basedow

Relatori: Roberto Negro (LE), Rinaldo Guglielmi (Albano Laziale)

Contributo non pervenuto

Indice degli argomenti

5. Surreni e ipertensione endocrina

6. Diabete mellito, obesità e metabolismo

7. Endocrinologia pediatrica

8. Oncologia endocrina

9. Diagnostica

10. Problematiche gestionali

11. Varie